

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE VETERINARIA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD ANIMAL



TESIS DOCTORAL

**Aplicación de modelos econométricos para cuantificar la
evolución de la resistencia a antibióticos en pacientes
hospitalarios de Europa y su asociación con la legislación
europea**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Rafael Ortega Huedo

DIRECTOR

Bruno González Zorn

Madrid, 2018

Se ha diseñado el primer modelo econométrico basado en los datos de EARS-Net de resistencias a antibióticos en pacientes hospitalarios en Europa para determinar su evolución, haciendo hincapié en los cambios de tendencia estadísticamente significativos, obteniéndose resultados para discutir el alcance que programas de optimización del uso de antimicrobianos y legislación basada en arbitrajes de familias de antibióticos haya podido tener.

Basándonos en este modelo y en los resultados de este estudio, la vigencia de todas las medidas regulatorias tomadas en fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación (C3G) y carbapenemas coinciden en el tiempo con cambios de tendencia estadísticamente significativos que han ralentizado la tendencia creciente o incluso han llegado a revertirla para las series de:

- Resistencias a C3G en *E. coli*
- Resistencias a C3G en *K. pneumoniae*
- Resistencias a fluoroquinolonas en *E. coli*
- Resistencias a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae*
- Resistencias a carbapenemas en *K. pneumoniae*

Estas primeras ralentizaciones y reversiones evidenciadas en las tendencias crecientes previas de los preocupantes niveles de resistencia constituyen hitos en la lucha contra la resistencia a antibióticos en Europa.

Madrid 2017



Tesis Doctoral Rafael Ortega Huedo

Aplicación de modelos econométricos para cuantificar la evolución de la resistencia a antibióticos en pacientes hospitalarios de Europa y su asociación con la legislación europea

Memoria presentada para optar al grado de Doctor por:

Rafael Ortega Huedo

Bajo la dirección del Profesor:

Bruno González Zorn

Madrid 2017



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE VETERINARIA

Departamento de Sanidad Animal



**Aplicación de modelos econométricos para cuantificar
la evolución de la resistencia a antibióticos en
pacientes hospitalarios de Europa y su asociación con
la legislación europea**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
POR**

Rafael Ortega Huedo

Bajo la dirección del Profesor:

Bruno González Zorn

Madrid, 2017



Don. Bruno González Zorn, Profesor Titular del Departamento de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid (UCM),

CERTIFICA:

Que la tesis doctoral titulada “Aplicación de modelos econométricos para cuantificar la evolución de la resistencia a antibióticos en pacientes hospitalarios de Europa y su asociación con la legislación europea” que presenta el Licenciado en Veterinaria por la Universidad Complutense de Madrid D. Rafael Ortega Huedo, ha sido realizada en las dependencias del Departamento de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid bajo mi dirección y cumple todas las condiciones exigidas para optar al grado de Doctor.

De acuerdo con la normativa vigente, firmo el presente certificado, autorizando su presentación como director de la mencionada tesis doctoral en Madrid, a dieciocho de abril de dos mil diecisiete.

Firmado

agradecimientos

Antes de empezar una sección así soy consciente de que tengo que agradecer muchas cosas en la vida. En el prólogo de algo tan destacado académicamente hablando como es una Tesis Doctoral cómo no agradecer a la vida la posibilidad que he tenido de haber podido estudiar.

Me acuerdo de aquellos jóvenes que no llegan a mi edad, incluso de esos niños que no llegan a nacer porque no les dejan cuando ya son, de los que no pueden estudiar porque no tienen medios o porque su entorno no se lo permite. O de los que no encuentran una motivación para hacerlo. Los principales inventos y descubrimientos de la humanidad están detrás de esa motivación.

Embarcarme en un doctorado está en mi caso movido por esa motivación y sobre todo por una enorme voluntad de trascender. Trascender para mi es agradecer el don de la existencia intentando aportar algo al mundo en el que estamos. Ser felicidad y armonía en familia y amigos, una descendencia que en cada pequeño gesto es algo de mis padres, abuelos, hermanos y de los de mi mujer ("The last amazing grays", Sonata Arctica®). Otra forma de trascender es tener un trabajo con el que servir a los españoles y a los europeos.

Esta tesis doctoral busca aportar mis conocimientos y experiencia laboral en estadística, resistencia a antibióticos y la legislación que regula los medicamentos, en base a mi esfuerzo, tenacidad y determinación en su realización, para intentar aportar luz, enriquecer el debate y aportar mi granito de arena para ser parte de la solución en algo tan grave como las resistencias a los antibióticos en los hospitales; movido más allá de una necesidad, utilidad o beneficio directo por ese sentimiento de gratitud y la inquietud por conocer más.

Quiero agradecer a mis padres José y Consuelo su amor incondicional y responsable, el haberme dado la vida, inculcado mi fe, ser mi referente, ser exigentes conmigo y haber estado siempre pendientes de mí. El haberme aportado un ambiente propicio donde forjar mi personalidad y mi espíritu. A mis hermanos Tata y Kiko por querernos tanto, ser parte de mi infancia, verdadera patria del ser humano, del hogar donde crecí feliz y querido, donde puedo estar sólo con verles. Aquí están mis abuelitos y mis lalos Adelina, Josefa, Paco y Rafael, a quien debo

mi nombre, mis raíces que originaron mis ramas y mis frutos, mis veranos en La Roda, mis tortas de manteca o mis aceitunas después de jugar al tenis... Gracias a mis primos y a mis tíos... y a mis resobrinos. ¡Vaya familia somos! Y a mi familia madrileña de la calle Tembleque, mención especial.

Aquel hogar que me forjó es ahora el que comparto con mi mujer Laura y mis hijos, Javier y Sofía. Ellos son mi mayor razón de ser mejor cada día, el motor de mi vida. Nada me aporta más calor, me importa más o me afecta más que su salud, sus problemas y su felicidad. Ellos son la razón de mi día a día y el espejo en el que me miro para saber si cada día he sabido estar a la altura de la oportunidad que supone vivir. En mi alma de conquistador ellos son mi mejor conquista. A Laura le agradezco que me quiera como soy, que haya apoyado y respetado mis decisiones, que aporte luz a mis dudas y que me haga feliz. Cristina, José, Inma y María sois ese hogar dichoso para mis hermanos y me siento feliz a vuestro lado y sabiendo que estáis con ellos y conmigo. Javier, Consuelo, Jesús, Maite, Manolo y Eva sois parte de mi familia y así lo considero. Doy gracias porque mis hijos tengan esas raíces de las que me siento tan afortunado en vosotros.

También quiero agradecer tener buenos amigos a mi lado, y que lo sean incondicionalmente. Sois para mí esa familia que uno elige. El tiempo no ha hecho sino fortalecer los lazos que nos unen, y siento que incluso ahora que tenemos más obligaciones que atender, profesionales o familiares, la amistad es tan sólida como siempre. Kiko, Bara, Herreros, Navarro, Dani, Héctor, Rubén, Quique, Guerra, Ramón, Cris, Pili, Bea, Angi, Roció, Silvia, Lidia y Begonia. Gracias amigos del cole y a vosotras por cuidarlos tanto.

Gracias a los amigos de La Roda y de la Facultad. Estar un segundo juntos es empezar a reír y a disfrutar de la vida; y retomar la amistad exactamente donde la dejamos la última vez que nos vimos o contactamos. Gracias a los compañeros de la oposición. ¡CNV 2005 forever!

Gracias al fútbol y a la música, que me han dado muchas alegrías.

Quiero agradecer mi educación al Colegio Salesiano de Guadalajara, a su centro juvenil y su equipo de fútbol; a su catequesis y sus campamentos. A la facultad de Veterinaria por enseñarme la profesión más bonita del mundo y proporcionarme gente maravillosa a mi alrededor. A mi oposición por pulir aún más mi esfuerzo y sacrificio y haberme otorgado un futuro profesional que valora y respeta mi juicio e independencia técnica, es acorde a mi titulación, me gusta e ilusiona, me otorga estabilidad y flexibilidad; y me permite decidir mi destino profesional. Gracias a Eduardo Vijil padre e hijo por vuestra preparación. Sin vosotros no habría sido posible. El binomio Ortega – Vijil funcionó a la perfección desde el primer día.

Gracias a mis compañeros de AEMPS, de la Agencia Europea del Medicamento y de Estadística. La AEMPS fue mi primer destino profesional y donde más tiempo he pasado trabajando, con lo que le tengo especial cariño. Allí aprendí como se evalúan y autorizan los medicamentos veterinarios en España. Gracias a mis compañeros de gestión de procedimientos y en especial a Mamen y a Cristina Muñoz; y toda la Unidad de Veterinaria. Somos muchos, es difícil personalizar. En Londres tuve la oportunidad vivir dos años recién casado en una ciudad increíble, con profesionales de toda Europa y en un entorno profesional creo que irreplicable. Trabajar durante ese tiempo con el Comité de Medicamentos Veterinarios y ser gestor de revisiones científicas de familias de medicamentos en la Unión Europea fue una experiencia increíble. Tengo que destacar a Melanie, a Beyhan y a Jordi, junto con mis amigos sorianos y a los “European Persian Rugs” en esos años tan bonitos para mí y para Laura. Desde 2014 tengo la suerte de trabajar en la Subdirección General de Estadística del Ministerio de Agricultura. En estos tres años he podido recibir formación específica en estadística bien dentro de la unidad, en el Instituto Nacional de Estadística o en Eurostat. Agradezco tener tan buenos compañeros. Esta aventura profesional esta enriquecida con nuestras conversaciones en reuniones de trabajo o al aroma de un café. Haber podido embarcarme en estos proyectos ha sido posible gracias a Ramiro Casimiro, Consuelo Rubio, Paloma Seoane, Antonio Fuertes y Carmen Barrero. Gracias por haber contribuido a mi crecimiento profesional.

En paralelo a mi trabajo dentro del Cuerpo Nacional Veterinario en los Ministerios de Agricultura, Ministerio de Sanidad y Agencia Europea del

Medicamento ha estado el realizado en el Laboratorio de la Facultad. En dos veranos de 2009 y 2010 y en los años de doctorado tras volver de Londres (2012 hasta hoy) he coincidido con un grupo de investigadores que ahora son doctores, autores de publicaciones de prestigio científico, coordinan sus propios grupos de investigación y están en las mejores universidades de Europa o EEUU, desde Oxford al Ramón y Cajal o al Instituto Pasteur de Paris. Compartir trabajo, congresos o reuniones con ellos es parte de esta Tesis Doctoral. Álvaro (tienes mi gratitud, admiración y amistad), José, Alfonso, Belén, Carri, Laura, Courage, Stephanie, Natalia, Cristi, Andreas, Cristina, Dani, Gabi, Manuel, Bosco y Elias. Espero no dejarme a nadie...Gracias

Gracias a los compañeros del Centro de Datos de la UCM y a Marina Cuesta por su inestimable ayuda en el análisis estadístico de los datos de esta Tesis Doctoral.

Finalmente, gracias a mi Director de Tesis Bruno González-Zorn por haber potenciado y encauzado mi vocación investigadora, desde trabajos en la Licenciatura, trabajo de fin de Máster y Doctorado. Has apreciado esta voluntad y esfuerzo, has aceptado mis temas de investigación, has sido comprensivo con mi situación profesional y honesto y exigente con el rigor científico. Esta Tesis Doctoral te ha llegado en un momento personal delicado, y es realidad y es mejor gracias a ti. Que esta amistad forjada dure mucho.

Finalmente gracias a estas estrofas de la canción de Warcry® “Alma de conquistador” que me han guiado en este proceso:

“Fácil no fue, mas sigo aquí
conquisté el cielo, pegado al suelo
cuanto luche,
cuanto sufrí,
convertí un sueño en mi empeño”

...

“Brilla el sol
es un nuevo amanecer,
un día más
siento el triunfo en mi piel”

...

“Tal era mi fe
que llegué, ví, vencí”

...

“Yo peleé, no me rendí
aposté mi alma a esas cartas”.

índice

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....

ÍNDICE.....3

Índice de figuras.....11

Índice de tablas.....14

Abreviaturas.....18

RESUMEN.....20

SUMMARY.....24

INTRODUCCIÓN.....28

Capítulo 1: Alcance de las infecciones hospitalarias en Europa. Breve reseña de los principales agentes implicados, desde el punto de vista clínico.

1.1 Antecedentes29

1.2 Infecciones nosocomiales causadas por *Escherichia coli*,
Klebsiella pneumoniae y *Pseudomonas aeruginosa*.....31

1.2.1 *Escherichia coli*.....31

1.2.1.1 Antecedentes.....31

1.2.1.2 Patología.....31

1.2.1.3 Diagnóstico.....33

1.2.1.4 Tratamiento.....34

1.2.1.5 Resistencia a antibióticos.....36

1.2.2 *Klebsiella pneumoniae*37

1.2.2.1 Antecedentes.....37

1.2.2.2 Patología.....37

1.2.2.3 Diagnóstico.....39

1.2.2.4 Tratamiento.....39

1.2.2.5 Resistencia a antibióticos.....40

1.2.3 *Pseudomonas aeruginosa*41

1.2.3.1 Antecedentes.....41

1.2.3.2 Patología.....41

1.2.3.2 Patología.....	41
1.2.3.3 Diagnóstico.....	43
1.2.3.4 Tratamiento.....	44
1.2.3.5 Resistencia a antibióticos.....	46

Capítulo 2: La Organización Mundial de la Salud (OMS) sitúa a la resistencia a los antibióticos como una grave amenaza para la salud pública mundial. Importancia de las resistencias a fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación (C3G) y carbapenemas a nivel mundial.

2.1 Primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos.....	47
2.2 La OMS publica una lista de bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos.....	49

Capítulo 3: Fluoroquinolonas, C3G y carbapenemas. Importancia, mecanismos de acción y mecanismos de resistencia.

3.1 FLUOROQUINOLONAS.....	50
3.1.1 Importancia. Referencias de la normativa sanitaria internacional en la regulación del empleo de fluoroquinolonas.....	50
3.1.2 Mecanismo de acción.....	52
3.1.2 Mecanismos de resistencia.....	53
3.2 CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN.....	54
3.2.1 Importancia. Referencias de la normativa sanitaria internacional en la regulación del empleo de C3G.....	54
3.2.2 Mecanismo de acción.....	55
3.2.3 Mecanismos de resistencia.....	56
3.3 CARBAPENEMAS.	58
3.3.1 Importancia. Referencias de la normativa sanitaria internacional en la regulación del empleo de carbapenemas.....	58
3.3.2 Mecanismo de acción.....	58

3.3.3 Mecanismos de resistencia.....	59
Capítulo 4: Determinacion de la resistencia a antibióticos en infecciones hospitalarias en los países de la Union Europea. Proyecto EARS-Net.....	62
Capítulo 5: Legislación europea optimizando y restringiendo el uso de antibioticos. Procedimientos de arbitraje. Procedimiento de formación de las Decisiones de la Unión Europea. Consideración de los arbitrajes en antibióticos de uso en veterinaria.....	66
OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN.....	74
OBJECTIVES AND JUSTIFICATION.....	79
MATERIAL Y MÉTODOS.....	83
1. Número de muestras analizadas.....	84
2. Ponderación de la resistencia en función de la población de los países de la Unión Europea.....	87
3. Obtención de medias ponderadas.....	90
4. ANOVA de un factor de medidas repetidas.....	91
5. Modelo econométrico estacionario autoregresivo y de medias móviles integrado (SARIMA).....	94
RESULTADOS.....	102
1 FLUOROQUINOLONAS.....	103
1.1 EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A FLUOROQUINOLONAS.....	103
1.1.1 Resistencia a fluoroquinolonas en <i>Escherichia coli</i>	103
1.1.2 Resistencia a fluoroquinolonas en <i>Klebsiella pneumoniae</i>	104
1.1.3 Resistencia a fluoroquinolonas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	105

1.2 EVALUACIÓN DE LAS VARIACIONES INTERANUALES DE MEDIA Y VARIANZA DE LAS RESISTENCIAS A FLUOROQUINOLONAS MEDIANTE ANOVA.....	108
1.2.1 Resistencia a fluoroquinolonas en <i>Escherichia coli</i>	108
1.2.2. Resistencia a fluoroquinolonas en <i>Klebsiella pneumonia</i>	108
1.2.3 Resistencia a fluoroquinolonas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	109
1.3 MODELIZACIÓN DE SERIE TEMPORAL. DETECCIÓN DE CAMBIOS DE TENDENCIA MEDIANTE SARIMA.....	109
1.3.1 Resistencia a fluoroquinolonas en <i>Escherichia coli</i>	109
1.3.2 Resistencia a fluoroquinolonas en <i>Klebsiella pneumoniae</i>	113
1.3.3 Resistencia a fluoroquinolonas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	117
2 CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN	123
2.1 EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS A C3G.....	123
2.1.1 Resistencia a C3G en <i>Escherichia coli</i>	123
2.1.2 Resistencia a C3G en <i>Klebsiella pneumoniae</i>	124
2.1.3 Resistencia a C3G en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	126
2.2 EVALUACIÓN DE LAS VARIACIONES INTERANUALES DE MEDIA Y VARIANZA DE LAS RESISTENCIAS A C3G MEDIANTE ANOVA.....	129
2.2.1 Resistencia a C3G en <i>Escherichia coli</i>	129
2.2.2. Resistencia a C3G en <i>Klebsiella pneumoniae</i>	129
2.2.3 Resistencia a C3G en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	130
2.3 MODELIZACIÓN DE SERIE TEMPORAL. DETECCIÓN DE CAMBIOS DE TENDENCIA MEDIANTE SARIMA.....	130
2.3.1 Resistencia a C3G en <i>Escherichia coli</i>	130
2.3.2 Resistencia a C3G en <i>Klebsiella pneumoniae</i>	134
2.3.3 Resistencia a C3G en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	138
3 CARBAPENEMAS.....	144
3.1 EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS A CARBAPENEMAS.....	144
3.1.1 Resistencia a carbapenemas en <i>Escherichia coli</i>	144
3.1.2 Resistencia a carbapenemas en <i>Klebsiella pneumoniae</i>	145

3.1.3 Resistencia a carbapenemas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	147
3.2 EVALUCIÓN DE LAS VARIACIONES INTERANUALES DE MEDIA Y VARIANZA DE LAS RESISTENCIAS A CARBAPENEMAS MEDIANTE ANOVA.....	150
3.2.1 Resistencia a carbapenemas en <i>Escherichia coli</i>	150
3.2.2. Resistencia a carbapenemas en <i>Klebsiella pneumoniae</i>	150
3.2.3 Resistencia a carbapenemas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	150
3.3 MODELIZACIÓN DE SERIE TEMPORAL. DETECCIÓN DE CAMBIOS DE TENDENCIA MEDIANTE SARIMA.....	151
3.3.1 Resistencia a carbapenemas en <i>Escherichia coli</i>	151
3.3.2 Resistencia a carbapenemas en <i>Klebsiella pneumoniae</i>	156
3.3.3 Resistencia a carbapenemas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	160
DISCUSIÓN.....	166
1. RESUMEN DEL ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES.....	167
2. PROCEDIMIENTOS DE ARBITRAJES DE FAMILIAS DE ANTIBIÓTICOS EN LA UE.....	172
2.1 ARBITRAJES DE FLUOROQUINOLONAS EN LA UE.....	172
2.1.1. Descripción de las medidas adoptadas en cada arbitraje de fluoroquinolonas.....	172
2.1.2 Relación entre la serie histórica de la evolución de resistencias a fluoroquinolonas, junto con su modelización, y la aplicación de las medidas de los arbitrajes.....	176
2.1.2.1 Resistencia a fluoroquinolonas en <i>Escherichia. coli</i>	176
2.1.2.2 Resistencia a fluoroquinolonas en <i>Klebsiella pneumoniae</i>	179
2.1.2.3 Resistencia a fluoroquinolonas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	181
2.2 ARBITRAJES DE CEFALOSPORINAS EN LA UE.....	184
2.2.1. Descripción de las medidas adoptadas en cada arbitraje de cefalosporinas.....	184
2.2.2 Relación entre la serie histórica de la evolución de resistencias a C3G, junto con su modelización, y la aplicación de las medidas de los arbitrajes.....	187

2.2.2.1 Resistencia a C3G en <i>Escherichia. coli</i>	187
2.2.2.2 Resistencia a C3G en <i>Klebsiella pneumoniae</i>	190
2.2.2.3 Resistencia a C3G en <i>Pseudomonas. aeruginosa</i>	192
 2.3 ARBITRAJES DE CARBAPENEMAS EN LA UE.....	195
2.3.1. Descripción de las medidas adoptadas en cada arbitraje de carbapenemas.....	195
2.3.2 Relación entre la serie histórica de la evolución de resistencia a carbapenemas, junto con su modelización, y la aplicación de las medidas de los arbitrajes.....	196
2.3.2.1 Resistencia a carbapenemas en <i>E. coli</i>	196
2.3.2.2. Resistencia a carbapenemas en <i>K. pneumoniae</i>	197
2.3.2.3. Resistencia a carbapenemas en <i>P. aeruginosa</i>	200
2.4. PATRONES DE EVOLUCIÓN DE LAS INTERVENCIONES SIGNIFICATIVAS EN LAS SERIES EN RELACIÓN CON LOS PROCEDIMIENTOS DE ARBITRAJE.....	202
2.5 CONSIDERACIONES NECESARIAS DE LOS PROCEDIMIENTOS DE ARBITRAJE.....	205
2.6 FORTALEZA DE LOS PROCEDIMIENTOS DE ARBITRAJE.....	208
 3. EARS-NET. DESCRIPCIÓN DE LAS POSIBLES FUENTES DE SESGO Y CÓMO SE HAN SOLVENTADO. FORTALEZAS DE EARS-NET.....	210
 4. VALOR AÑADIDO DEL ANÁLISIS ECONÓMICO FRENTE A OTRAS PRUEBAS DE ESTADÍSTICA EN EL ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS.....	214
5.¿QUÉ APORTA ESTA TESIS DOCTORAL?.....	216
 5.1 PRIMER MODELO ECONÓMICO DE ESTUDIO DE EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS HOSPITALARIAS BASADO EN DATOS DE EARS-NET.....	216
5.2 PRIMEROS RESULTADOS OBTENIDOS EN FUNCIÓN DE LOS DATOS DISPONIBLES HASTA LA FECHA.....	218

CONCLUSIONES.....	220
CONCLUSIONS.....	222
BIBLIOGRAFIA.....	224
ANEXO.....	239
Muestras analizadas y muestras resistentes para cada una de las series analizadas, por país y año.....	240
La media del porcentaje de muestras tomadas en cada país en relación al total de muestras tomadas cada año en los países estudiados para cada serie. Media de población presente en cada país en relación al conjunto de la población en los países estudiados para cada serie.....	287
Pruebas de contraste entre sujetos de los tests de ANOVA de medidas repetidas realizados en cada una de las series históricas.....	295

INDICE DE FIGURAS

INTRODUCCIÓN

- **Figura 1.** Proceso de formación de decisiones de la UE y su implementación en cada país a partir de los dictámenes del CVMP y CHMP..... 68

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Figura 2.** Fases de la metodología Box-Jenkins..... 94

RESULTADOS

FLUOROQUINOLONAS

- **Figura 3.** Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli*..... 103
- **Figura 4.** Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae*..... 104
- **Figura 5.** Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa*..... 105
- **Figura 6.** Resumen de prevalencias de resistencias a fluoroquinolonas (%).....106
- **Figura 7.** Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a fluoroquinolonas en *E. coli* (%)..... 112
- **Figura 8.** Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae* (%)..... 117
- **Figura 9.** Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* (%)..... 122

CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

- **Figura 10.** Niveles de resistencia a C3G en *E. coli*..... 123
- **Figura 11.** Niveles de resistencia a C3G en *K. pneumoniae*..... 125
- **Figura 12.** Niveles de resistencia a C3G en *P. aeruginosa*..... 126
- **Figura 13.** Resumen de prevalencias de resistencias a C3G (%)..... 127
- **Figura 14.** Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a C3G en *E. coli* (%)..... 133
- **Figura 15.** Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a C3G en *K. pneumoniae* (%)..... 137
- **Figura 16.** Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para

las resistencias a C3G en <i>P. aeruginosa</i> (%).....	143
---	-----

CARBAPENEMAS

• Figura 17. Niveles de resistencia a carbapenemas en <i>E. coli</i>	144
• Figura 18. Niveles de resistencia a carbapenemas en <i>K. pneumoniae</i>	146
• Figura 19. Niveles de resistencia a carbapenemas en <i>P. aeruginosa</i>	147
• Figura 20. Resumen de prevalencias de resistencias a carbapenemas (%).....	148
• Figura 21. Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a carbapenemas en <i>E. coli</i> (%).....	155
• Figura 22. Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a carbapenemas en <i>K. pneumoniae</i> (%).....	159
• Figura 23. Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a carbapenemas en <i>P. aeruginosa</i> (%).....	164

DISCUSIÓN

• Figura 24. Medias observadas, modelos propuestos y predicción esperada, para cada una de las 9 series.....	168
• Figura 25. Evolución y modelización de las resistencias a fluoroquinolonas en <i>E. coli</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes.....	176
• Figura 26. Comportamiento de la modelización de las resistencias a fluoroquinolonas en <i>E. coli</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes	178
• Figura 27. Evolución y modelización de las resistencias a fluoroquinolonas en <i>K. pneumoniae</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes.....	179
• Figura 28. Comportamiento de la modelización de las resistencias a fluoroquinolonas en <i>K. pneumoniae</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes	181
• Figura 29. Evolución y modelización de las resistencias a fluoroquinolonas en <i>P. aeruginosa</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes.....	181
• Figura 30. Comportamiento de la modelización de las resistencias a fluoroquinolonas en <i>P. aeruginosa</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes	183
• Figura 31. Evolución y modelización de las resistencias a C3G en <i>E. coli</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes.....	188
• Figura 32. Comportamiento de la modelización de las resistencias a C3G en <i>E. coli</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes	189

• Figura 33. Evolución y modelización de las resistencias a C3G en <i>K. pneumoniae</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes.....	190
• Figura 34. Comportamiento de la modelización de las resistencias a C3G en <i>K. pneumoniae</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes	191
• Figura 35. Evolución y modelización de las resistencias a C3G en <i>P. aeruginosa</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes.....	192
• Figura 36. Comportamiento de la modelización de las resistencias a C3G en <i>P. aeruginosa</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes	194
• Figura 37. Evolución y modelización de las resistencias a carbapenemas en <i>E. coli</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes.....	196
• Figura 38. Comportamiento de la modelización de las resistencias a carbapenemas en <i>E. coli</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes	197
• Figura 39. Evolución y modelización de las resistencias a carbapenemas en <i>K. pneumoniae</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes.....	198
• Figura 40. Comportamiento de la modelización de las resistencias a carbapenemas en <i>K. pneumoniae</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes	199
• Figura 41. Evolución y modelización de las resistencias a carbapenemas en <i>P. aeruginosa</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes.....	200
• Figura 42. Comportamiento de la modelización de las resistencias a carbapenemas en <i>P. aeruginosa</i> junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes	201
• Figura 43. Resumen de las 9 series de evolución y modelización de las resistencias junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes.....	202
• Figura 44. Resumen del comportamiento de la modelización de las resistencias junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes en las 9 series	203
• Figura 45. % de laboratorios de toda Europa sometidos a procedimientos de aseguramiento de calidad que emplean directrices CLSI o EUCAST.....	212

ÍNDICE DE TABLAS

INTRODUCCIÓN

• Tabla 1. % de infecciones provocadas por <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> y <i>P. aeruginosa</i> en unidades de cuidados intensivos en Europa. Posición en el ranking.....	30
• Tabla 2. Pruebas de detección de resistencias a fluoroquinolonas en Enterobacteriaceas.....	54
• Tabla 3. Pruebas de detección de resistencias a BLEEs en Enterobacteriaceas.....	57
• Tabla 4. Puntos de corte clínicos y puntos de corte de detección para Enterobacteriaceas productoras de carbapenemasas (según metodología EUCAST)	61
• Tabla 5. Consumo de antibióticos (Tm) por grupos en ser humano y en especies animales productoras de alimentos en la UE.....	72

MATERIAL Y MÉTODOS

• Tabla 6. Relación entre número de la serie y pares microorganismo / clase de antibiótico en las siguientes tablas.....	85
• Tabla 7. Total de muestras por año para cada microorganismo / clase de antibiótico.....	86
• Tabla 8. Incremento anual del nº de muestras para cada serie de microorganismo / clase de antibiótico.....	86
• Tabla 9. Relación con el nº de muestras tomadas el año anterior para cada serie de microorganismo / clase de antibiótico.....	86
• Tabla 10. Relación con el nº de muestras tomadas el primer año de estudio para cada serie de microorganismo / clase de antibiótico.....	87
• Tabla 11. Años estudiados, países incluidos y cobertura de población europea para cada serie	89
• Tabla 12. Países excluidos y razón de la exclusión para cada serie.....	89

RESULTADOS

FLUOROQUINOLONAS

• Tabla 13. Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en <i>E. coli</i>	103
• Tabla 14. Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en <i>Klebsiella pneumoniae</i>	104
• Tabla 15. Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	105
• Tabla 16. Resumen de prevalencias de resistencias a fluoroquinolonas (%)	106

• Tabla 17. Relación entre la media ponderada en los diferentes años con relación al valor inicial de cada serie de resistencia a fluoroquinolonas.....	107
• Tabla 18. Coeficiente de variación (%), como cociente entre la desviación típica y la media ponderada, en las series de resistencia a fluoroquinolonas.....	107
• Tabla 19(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en <i>E. coli</i> :.....	110
• Tabla 19(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en <i>E. coli</i> :.....	111
• Tabla 19(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en <i>E. coli</i> :.....	111
• Tabla 20(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en <i>K. pneumoniae</i> :.....	114
• Tabla 20(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en <i>K. pneumoniae</i> :.....	114
• Tabla 20(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en <i>K. pneumoniae</i> :.....	115
• Tabla 20(iv). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en <i>K. pneumoniae</i> :.....	115
• Tabla 20(v). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en <i>K. pneumoniae</i> :.....	115
• Tabla 20(vi). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en <i>K. pneumoniae</i> :.....	116
• Tabla 21(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en <i>P. aeruginosa</i> :.....	119
• Tabla 21(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en <i>P. aeruginosa</i> :.....	120
• Tabla 21(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en <i>P. aeruginosa</i> :.....	120

CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

• Tabla 22.. Niveles de resistencia a C3G en <i>E. coli</i> :.....	123
• Tabla 23. Niveles de resistencia a C3G en <i>K. pneumoniae</i> :.....	124
• Tabla 24. Niveles de resistencia a C3G en <i>P. aeruginosa</i> :.....	126
• Tabla 25. Resumen de prevalencias de resistencias a C3G (%)	127
• Tabla 26. Relación entre la media ponderada en los diferentes años con relación al valor inicial de cada serie de resistencia a C3G	128
• Tabla 27. Coeficiente de variación (%), como cociente entre la desviación típica y la media	

ponderada, en las series de resistencia a C3G	128
• Tabla 28(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en <i>E. coli</i>	131
• Tabla 28(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en <i>E. coli</i>	132
• Tabla 29(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en <i>K. pneumoniae</i>	135
• Tabla 29(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en <i>K. pneumoniae</i>	135
• Tabla 29(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en <i>K. pneumoniae</i>	136
• Tabla 30(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en <i>P. aeruginosa</i>	139
• Tabla 30(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en <i>P. aeruginosa</i>	140
• Tabla 30(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en <i>P. aeruginosa</i>	140
• Tabla 30(iv). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en <i>P. aeruginosa</i>	141
• Tabla 30(v). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en <i>P. aeruginosa</i>	141
• Tabla 30(vi). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en <i>P. aeruginosa</i>	142

CARBAPENEMAS

• Tabla 31. Niveles de resistencia a carbapenemas en <i>E. coli</i>	144
• Tabla 32. Niveles de resistencia a carbapenemas en <i>K. pneumoniae</i>	145
• Tabla 33. Niveles de resistencia a carbapenemas en <i>P. aeruginosa</i>	147
• Tabla 34. Resumen de prevalencias de resistencias a carbapenemas (%)	148
• Tabla 35. Relación entre la media ponderada en los diferentes años con relación al valor inicial de cada serie de resistencia a carbapenemas.....	149
• Tabla 36. Coeficiente de variación (%), como cociente entre la desviación típica y la media ponderada, en las series de resistencia a carbapenemas	149
• Tabla 37(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en <i>E. coli</i>	153
• Tabla 37(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en <i>E. coli</i>	153

• Tabla 37(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en <i>E. coli</i>	153
• Tabla 37(iv). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en <i>E. coli</i>	154
• Tabla 38(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en <i>K. pneumoniae</i>	157
• Tabla 38(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en <i>K. pneumoniae</i>	157
• Tabla 38(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en <i>K. pneumoniae</i>	158
• Tabla 39(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en <i>P. aeruginosa</i>	161
• Tabla 39(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en <i>P. aeruginosa</i>	162
• Tabla 39(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en <i>P. aeruginosa</i>	162
• Tabla 39(iv). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en <i>P. aeruginosa</i>	162

DISCUSIÓN

• Tabla 40. Medias observadas, modelos propuestos y predicción esperada, para cada una de las 9 series.....	167
• Tabla 41. Medicamentos conteniendo fluoroquinolonas que han sido sometidos a procedimientos de arbitraje.....	172
• Tabla 42. Medicamentos conteniendo C3G que han sido sometidos a procedimientos de arbitraje.....	184
• Tabla 43. Medicamentos conteniendo carbapenemas que han sido sometidos a arbitraje.....	195
• Tabla 44. Sustancias activas en EARS-Net y en procedimientos de arbitraje.....	207

Abreviaturas

3CG: Third generation cephalosporins

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

ANOVA: Análisis de la varianza

ARNm: Ácido rebonucleico mensajero

BLEEs: Betalactamasas de espectro extendido

C3G: Cefalosporinas de tercera generación

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute / Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio

CMI: Concentración mínima inhibitoria

CVMP: Comité de Medicamentos de Uso Veterinario de la EMA

CHMP: Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA

EARS-Net: Red pública europea de vigilancia de resistencia antimicrobiana perteneciente al ECDC

ECDC: European Centre for Diseases Control / Centro Europeo de Control de Enfermedades

EFSA: European Food and Safety Agency / Agencia Europea de Seguridad Alimentaria

EMA: European Medicines Agency / Agencia Europea del Medicamento

EPIME: Estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales en España

ESBLs: Extended spectrum betalactamases

EU: European Union

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing / Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación / Food and Agriculture organization

JACRA: Joint Interagency EMA-EFSA-ECDC Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis / Informe conjunto inter-agencias EMA-EFSA-ECDC de análisis de consumo y resistencias de antimicrobianos

NAG: N-acetil glucosamina

NAM: N-acetil murámico

OIE: Organización Mundial de Sanidad Animal

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

SARIMA: Seasonal autoregressive integrated moving average models / modelos econométricos estacionarios autoregresivos y de medias móviles integrados

SEMPSPH: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene

TAC: Tomografía axial computerizada

UE: Unión Europea

WHO: World Health Organization

resumen

RESUMEN

Las infecciones que tienen lugar en pacientes hospitalizados (infecciones nosocomiales) constituyen una seria amenaza para la salud humana, pues existen cuadros concomitantes y un sistema inmune debilitado que ponen en riesgo su recuperación. Los agentes causantes pueden ser ubicuos en la naturaleza o estar presentes de forma natural en el ser humano, pero en determinadas condiciones algunas cepas de estos microorganismos presentan una elevada patogenicidad. Normalmente acompaña a este carácter patógeno una extraordinaria capacidad adquirida de resistencia a los tratamientos antibióticos. Tres de los microorganismos más frecuentemente aislados como responsables de estos cuadros son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Por ello existen protocolos de prevención en los hospitales encargados de dificultar la selección, aparición y diseminación de estas cepas. Asimismo, se documentan los brotes aparecidos aislándose e identificándose el microorganismo causante, así como las resistencias. Para su determinación y cuantificación se emplean pruebas laboratoriales. De esta forma para cada hospital y territorio se puede disponer de estadísticas de resistencias referenciadas a un lapso de tiempo determinado.

Esta tesis doctoral diseña un modelo estadístico permitiendo estudiar retrospectivamente la evolución de los patrones de resistencia de diferentes microorganismos responsables de infecciones nosocomiales en Europa, desde que su emergencia hizo necesario recoger datos hasta la actualidad. El modelo está basado en la información recogida en EARS-Net, la base de datos de resistencia a antibióticos en hospitales de mayor implantación en la Unión Europea. Los grupos de antibióticos aquí estudiados son carbapenemas, cefalosporinas de tercera generación (C3G) y fluoroquinolonas, todos ellos arsenal terapéutico reservados a condiciones donde no se ha observado una mejoría clínica con antibióticos de amplio espectro, infecciones complicadas o nosocomiales.

Para ello se parte de los datos de resistencia a antibióticos en hospitales de los 28 países que componen la UE, más dos del Área Económica Europea (Islandia y Noruega); y de los datos disponibles para cada par antibiótico / microorganismo,

siempre englobándose al menos 25 de 30 países y cubriendo más del 95% de la población de la UE. Los datos de resistencias de cada país son ponderados por la media de su población en el periodo de estudio. Así obtenemos la prevalencia de resistencias en la UE para cada año a través de una media ponderada de la resistencia en cada país empleando como factor de ponderación su población en relación a la población total de los países estudiados y vemos su evolución en el tiempo. Posteriormente se realizó un ANOVA (análisis de la varianza) de un factor de medidas repetidas para identificar variaciones interanuales significativas en el periodo de estudio.

Finalmente se empleó un modelo econométrico de series temporales para ajustar la serie a un modelo matemático, detectar posibles cambios de tendencia y escalones en la serie histórica y poder predecir valores futuros. Según nuestro mejor saber y entender es el primer estudio que utiliza modelos econométricos estacionarios autoregresivos y de medias móviles integrados (SARIMA) de análisis de series temporales habitualmente empleados en procesos estocásticos, estadística oficial y finanzas (índices económicos y bursátiles) en la detección de cambios de tendencia, pulsos o saltos en la serie de prevalencias de resistencias antimicrobianas a través de intervenciones; empleándose las juzgadas como significativas para poder realizar predicciones a corto plazo.

Los resultados demuestran las diferentes evoluciones de las resistencias a C3G, fluoroquinolonas y carbapenemas en *Escherichia coli*, *Klebsiella Pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los resultados difieren para los 9 casos estudiados. Las series se mueven en rangos muy diferentes. Los valores de resistencias a carbapenemas en *E coli* en toda la serie no superan el 0,27 %. Los datos de resistencias a C3G en *K. pneumoniae* oscilan entre el 20,85 y el 30,29%. Todas las series comparten un patrón ascendente, con valores al inicio de la misma que son inferiores a los alcanzados al final de la misma, con excepción de la serie de resistencias a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa*, que ha experimentado un descenso de 3,68 puntos porcentuales desde 2006 a 2015.

Emplear un ANOVA de un factor de medidas repetidas para detectar las variaciones más destacables tiene limitaciones, pues la elevada dispersión intrínseca de los factores de ponderación influye en la consideración de las variaciones interanuales de las medias como no significativas. Así, éste mostró que existen variaciones juzgadas como significativas en sólo 2 de las 9 series, (C3G /*E. coli* y fluoroquinolonas/*K. pneumoniae*), restringiéndose a una o dos de las 9 variaciones interanuales estudiadas (2008-2009 y 2011-2012 para el primer caso y entre 2012-2013 para el segundo citado). No existen bajadas interanuales de las resistencias bacterianas consideradas como significativas en ninguna serie.

En cuanto al análisis de series temporales podemos afirmar que se ha producido un cambio de tendencia en la resistencia de *K. pneumoniae* a fluoroquinolonas y de *E. coli* a C3G en la UE consistiendo en una ralentización de la tendencia creciente. Asimismo, se ha producido un cambio de tendencia en la resistencia en la UE de *E. coli* a fluoroquinolonas, de *K. pneumoniae* a C3G y de *K. pneumoniae* a carbapenemas consistiendo en una inversión de la tendencia creciente en decreciente.

Posteriormente se relacionan las intervenciones con diferentes medidas legales tomadas en la Unión Europea para optimizar y restringir el uso de los antibióticos en medicina humana y veterinaria y se discute una posible asociación temporal entre las mismas. Al máximo del conocimiento del autor esta es el primer estudio en el cual la relación entre la implementación de Decisiones de la Unión Europea optimizando el uso de los antibióticos y la prevalencia y evolución de la resistencia a antibióticos en el ser humano en Europa ha sido estadísticamente estudiada en profundidad y ajustada a modelos matemáticos con series temporales. Este modelo tiene vocación de ser empleado para analizar en los próximos años la evolución de las resistencias observadas y con ello la eficacia de las medidas regulatorias para reducirlas; y hacer previsiones a corto plazo, siempre y cuando sea posible en función de los datos disponibles para las series.

SUMMARY

Infections taking place in hospitalised patients (nosocomial infections) constitute a grave threat for human health, as they happen in patients with concomitant symptoms, commonly a compromised immune system jeopardising their recover. Causal agents can be ubiquitous in nature or naturally present in human being, but under specific circumstances, some strains have an extraordinary high pathogenicity. Such a high pathogenicity is usually accompanied of an extraordinary acquired capacity of antibiotic therapy resistance. Three of the microorganisms more frequently isolated as responsible of these infections are *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. Given this fact, prevention protocols have been set in hospitals to prevent from resistant strains appearance, selection and dissemination. Hence, if an outbreak arises the causing agent is isolated and identified as well as its antibiotic resistance pattern. There are plenty of laboratorial tests for its determination and quantification. Therefore, for each given hospital and territory is possible to collect antibiotic resistance data with reference to a given lapse of time.

This thesis aims to design a statistic model able to retrospectively assess antibiotic resistance patterns of the different microorganisms responsible for nosocomial infections in Europe, since data is available until current time. The model is based in the information compiled in EARS-Net, hospital antibiotic resistance database with the greatest coverage in EU. The class of antibiotics studied in this thesis are carbapenems, third generation cephalosporins and fluorquinolones. They constitute therapeutic arsenal restricted to conditions where clinical improvement has not been achieved with broad-spectrum antibiotics, complicated infections or nosocomial infections.

Resistance data of the hospitals in 28 EU countries and two more belonging to European Economic Area (Iceland and Norway) for each antibiotic / microorganism is here used, ensuring consideration of 25 out of 30 countries data and 95% of total European population coverage at least. Each country resistance prevalence for each year is weighted for its mean population in relation to all EU population in the timeframe studied. Hence, resistance prevalence for the EU is obtained through a weighted mean of each country prevalence using as weighting factor its population in relation to the whole population of all the countries

studied; and we can see how it evolves. Afterwards, a one way ANOVA of repeated measures was triggered in order to identify inter-annual variations in resistance prevalence with statistical significance. Finally, an econometric model of temporal series was prepared in order to adjust series to a mathematic model, to detect hypothetical tendency changes and steps in historical series and to predict future data.

To the best of my knowledge, this is the first study using autoregressive and moving average integrated stationary econometric models (SARIMA) in antimicrobial resistance prevalence. They are usually elaborated for estocastic processes, official statistics and finance (economic and stocks indexes) seeking for tendency changes, steps and peaks detection throughout interventions; using the statistically significant ones for short-term prediction.

Results show the different evolutions of resistance prevalence in third generation cephalosporins, fluorquinolones and carbapenems in *E. coli*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*. Results are different for the 9 series studied as they range differently. Resistance values to carbapenems in *E. coli* do not exceed 0.27% in the dataset. Resistance data to third generation cephalosporins in *K. pneumoniae* range from 20.85% to 30.29%. All series share an ascending pattern, being the values at the beginning lower than the reached in the more current value available, apart from resistance to fluoroquinolones in *P. aeruginosa* experimenting a fall of 3.68 percentage points from 2006 to 2015.

The use of a one way ANOVA of repeated measures to detect main inter-annual variations has limitations, as the high intrinsic dispersion of weighting factors has influence in the consideration of inter-annual variations of mean values as non-significant. Hence, it showed the existence of statistically significant variations in just 2 of the 9 series studied (third generation cephalosporins/*E. coli* and fluorquinolones/*K. pneumoniae*), restricted to only one or two of the 9 inter-annual variations under consideration (2008-2009 and 2011-2012 for first case and 2012-2013 for the second case stated). There are no inter-annual decreases judged as statistically significant for any of the series.

Regarding the temporal series analysis it is possible to ascertain a tendency variation in *E. coli* resistance to third generation cephalosporins and *K. pneumoniae* resistance to fluorquinolones in the EU. The increasing tendency of antimicrobial resistance in time has certainly slowed down. In addition to this it has been demonstrated a tendency change in EU resistance of *E. coli* to fluoroquinolones, *K. pneumoniae* to third generation cephalosporins and *K. pneumoniae* to carbapenemems. In these cases the increasing tendency has been reverted towards a decreasing tendency.

Afterwards the significant variations shown in the temporal series analysis are related with the legal actions taken in the EU to optimise and restrict antibiotic use in human and veterinary medicines and the possible temporal coincidence is discussed.

To the best of our knowledge, it is the first work in which implementation of EU Decisions optimising and restricting antibiotic use and antibiotic resistance prevalence and evolution have been statistically thoroughly studied and adjusted to mathematical methods with temporal series analysis. The approach shown in this model aims to be used to analyse evolution of resistances observed in the future to come and doing so the efficacy of regulatory measures conceived to reduce them and to make short-term predictions when possible.

introducción

INTRODUCCIÓN

Capítulo 1: Alcance de las infecciones hospitalarias en Europa. Breve reseña de los principales agentes implicados, desde el punto de vista clínico.

1.1 Antecedentes

Según datos del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) de la Unión Europea se estima que alrededor de 4.100.000 pacientes adquieren una infección asociada a atención hospitalaria en la Unión Europea cada año.³⁷ El número de muertes consecuencia directa de estas es de 37.000 si bien esta cifra se incrementaría en 110.000 muertes adicionales considerando aquellas infecciones que contribuyen a agravar otros cuadros clínicos presentes en el paciente.³⁷

Las infecciones más frecuentes son las urinarias, seguidas de las respiratorias, infecciones tras una cirugía, infecciones del torrente circulatorio, entre otras. Entre el 20 y el 30% de estas infecciones son prevenibles con programas de higiene y control. Una vez el paciente está infectado los antibióticos constituyen los medicamentos de elección para su tratamiento.³⁷

El más reciente informe epidemiológico anual de resistencia a antibióticos e infecciones nosocomiales publicado por el ECDC en 2015 recoge los principales agentes causantes de infecciones nosocomiales en unidades de cuidados intensivos (UCIs) en Europa.³⁷ La etiología de estas infecciones varía en función del cuadro clínico asociado. La siguiente tabla muestra como las infecciones por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* no solo se encuentran entre los 10 generos bacterianos más importantes en cuanto a ser los causantes de las neumonías, septicemias e infecciones del tracto urinario dentro de las unidades de cuidados intensivos de Europa, sino que dentro de estos ocupan un lugar preponderante.³⁷

Tabla 1. % de infecciones provocadas por *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* en unidades de cuidados intensivos en Europa. Posición en el ranking. ³⁷

	Neumonías		Bacteriemias		Infecciones urinarias	
	%	ranking	%	ranking	%	ranking
<i>Escherichia coli</i>	10	4°	7,6	7°	26	1°
<i>Klebsiella</i> spp.	10,8	3°	8,9	4°	7,8	5°
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16,6	1°	8,2	5°	14	4°

Destaca el hecho de que las infecciones por *E. coli* se constituyan como la primera causa de infecciones urinarias en UCIs. Asimismo, las infecciones por *P. aeruginosa* son la primera causa de neumonías en UCIs en Europa. Finalmente las infecciones por el genero *Klebsiella* se constituyen como la tercera, cuarta y quinta bacterias responsables de neumonías, bacteriemias e infecciones urinarias en las UCIs europeas. ³⁷

La Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud e Higiene (SEMPSPH) ha elaborado para el año 2016 un estudio sobre la prevalencia de las infecciones nosocomiales en España (EPIME) en colaboración con el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC), y adaptado al protocolo europeo de prevalencia (EPPS).¹²⁴

Según el informe Análisis EPINE-EPPS 2016 englobando 294 hospitales y 59.016 pacientes en España *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae* constituyen el primer, segundo y cuarto microorganismo causante de infecciones nosocomiales en España, con un 18,19%, un 8,92% y un 6,29% de los casos.⁸⁶

Estos datos ponen de manifiesto la importancia de estos tres géneros como causantes de infecciones nosocomiales. A continuación se describirán sus principales características, fundamentalmente desde un punto de vista clínico.

1.2 Infecciones nosocomiales causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

1.2.1 *Escherichia coli*

1.2.1.1 Antecedentes

Escherichia coli es una bacteria Gram negativa anaeróbica facultativa con un metabolismo fermentativo y respiratorio. Son no móviles o móviles si poseen un flagelo peritrico. Es la bacteria que se encuentra en mayor presencia en el intestino delgado. Crece bien en la mayoría de medios de cultivo empleados habitualmente. La mayoría son no pigmentados. Fermenta la lactosa y provoca hemólisis en agar sangre.⁴⁰

Se trata de la causante principal de varias infecciones bacterianas incluyendo colecistitis, bacteriemia, infección del tracto urinario, osteomielitis tras cirugía de corazón abierto, diarrea del viajero y otros cuadros clínicos como meningitis neonatal, endoftalmitis y neumonía.^{12, 32, 34, 68, 74, 75, 87, 88, 89, 97 141, 146 - 148, 156, 162}

1.2.1.2 Patología

En relación a la meningitis aguda bacteriana neonatal *E. coli* es causante del 34,1% de los casos, con una mortalidad del 8% y con problemas de anormalidades del desarrollo asociadas.⁷⁵

Las infecciones respiratorias causadas por *E. coli* son poco comunes y están casi siempre asociadas con infecciones del tracto urinario o digestivo en algunas ocasiones a donde llegan tras una bacteriemia previa.⁸⁸ Pueden tener un origen nosocomial por aspiración de secreciones de vías respiratorias altas o no hospitalario asociado a cuadros concomitantes de diabetes mellitus, alcoholismo, epoc y las mencionadas infecciones urinarias.⁸⁸ Se manifiesta clínicamente como una bronconeumonía de los lóbulos pulmonares más bajos y puede complicarse con empiema.⁸⁸

Las infecciones abdominales por *E coli* pueden deberse a perforación visceral o anastomosis pudiendo dar lugar a la formación de abscesos por proliferación entre otras de esta bacteria; colecistitis y colangitis.^{41, 162} Pacientes con diabetes mellitus tienen riesgo de desarrollar flebitis de vena porta.¹⁶²

En las infecciones intestinales 6 mecanismos de acción diferentes de 6 tipos diferentes de *E. coli* han sido identificados: enterotoxigénica, es la causante de la diarrea del viajero; enteropatógena causante de diarrea infantil, enteroinvasiva que provoca disentería; enterohemorrágica, que provoca el síndrome urémico hemolítico; enteroagregativa y enteroadherente asociadas a diarreas infantiles en países en vías de desarrollo.^{12, 32, 34, 68, 74, 78, 158} Finalmente, *E. coli* productora de toxina shiga esta entre las primeras causantes de toxiinfecciones alimentarias.⁶⁸ Los pacientes infectados, especialmente niños, podrían sufrir complicaciones renales y neurológicas incluyendo el síndrome urémico hemorrágico. La cepa O157:H7 es la causante de numerosos brotes y casos esporádicos de diarrea hemorrágica y síndrome urémico hemorrágico.^{89, 97}

El tracto urinario es el lugar más común de infecciones por *E. coli* y más del 90% de las infecciones del tracto urinario sin complicación son provocadas por *E. coli*.⁸⁷ Recaídas tras una primera infección ocurren en un 44% de los casos en los primeros doce meses tras la primera infección. El rango de sintomatología es amplio, desde uretritis/cistitis sin complicación, cistitis sintomática, pielonefritis, prostatitis aguda, abscesos prostáticos y urosepsis.^{147, 148} Las cistitis sin complicaciones ocurren frecuentemente en hembras sexualmente activas colonizadas por cepas de *E. coli*. Posteriormente la región periuretral es colonizada por contaminación desde el colon y el microorganismo alcanza la vejiga urinaria durante el coito.¹⁴⁷ Las cepas uropatógenas poseen un factor de adherencia llamado P fimbria o pili que se une a los antígenos del grupo P de la sangre. Este factor media en el anclaje a células epiteliales del tracto urinario. Por ello, aquellos pacientes que vehiculan en su tracto intestinal esta cepa tienen mayor riesgo de desarrollar infección urinaria que el resto.⁸⁷ Pielonefritis e infección urinaria con complicaciones se observan en pacientes de avanzada edad con anomalías estructurales u obstrucciones como hipertrofia prostática, vejiga neurogénica o aquellos con catéteres urinarios.¹⁴⁷ El riesgo de infección es mayor en hombres con más de 45 años con hipertrofia prostática debido al estasis de vejiga. La bacteriemia derivada suele ser consecuencia de una infección urinaria con obstrucción.¹⁶⁰ Una reacción sistémica a las endotoxinas o lipopolisacáridos puede conducir a coagulación intravascular diseminada con

resultado de muerte.¹⁴⁷ *E. coli* es la principal causa de bacteriemia derivada de una infección gastrointestinal o urinaria en los hospitales.

Finalmente, otras posibles infecciones asociadas a *E. coli* incluyen artritis séptica, endoftalmitis, osteomielitis, endocarditis e infecciones de piel y de tejidos blandos, especialmente en pacientes con diabetes.^{77, 141, 156}

1.2.1.3 Diagnóstico

En el diagnóstico laboratorial se realiza un cultivo bacteriano de una muestra de tejido infectado. En paralelo se observa una neutrofilia en un recuento de células sanguíneas. El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento del microorganismo a partir de tejidos de los pacientes infectados. Los tejidos pueden ser sangre, orina, esputo, líquido cefalorraquídeo, bilis, líquido peritoneal o contenido de un absceso, considerándose la presencia en aquellos tejidos estériles como diagnóstico de infección; y en el resto como infección o colonización.^{102, 121}

La punción lumbar y el cultivo positivo de *E. coli* es diagnóstico diferencial de meningitis aguda causada por *E. coli*; sin embargo, la punción lumbar no está justificada en todos los niños con sepsis, solo si además existe cultivo sanguíneo positivo, signos neurológicos anormales y detección de antígenos bacterianos en la orina. ⁷⁵

En los pacientes con neumonía debe realizarse cultivo sanguíneo y tinción del esputo y cultivo, si es posible antes de iniciar la terapia antibiótica. La tinción de Gram del esputo permitirá también conocer los polimorfonucleares neutrófilos y las células epiteliales presentes en el esputo. Radiografía de pecho o tomografía axial computarizada (TAC) junto con broncoscopia y cultivo de orina completan el diagnóstico.⁸⁸

En las infecciones entéricas el diagnóstico de los diferentes tipos de manifestación de *E. coli* se puede realizar basándose en la presentación clínica y en las características de las deposiciones del paciente; *E. coli* enterotoxigénica, enteropatogénica, enteroagregativa o enteroadherente producen heces acuosas sin células inflamatorias. *E. coli* enteroinvasivo produce deposiciones de tipo disentérico y *E. coli* enterohemorrágico produce deposiciones de tipo hemorrágico. ^{32, 34, 68, 78, 97, 158} No obstante, se recomienda el empleo de pruebas

serológicas, ensayos de adherencia, sondas de ADN y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para un diagnóstico diferencial completo. En las infecciones del tracto urinario una tira de orina detecta rápidamente piuria o bacteriuria basándose en la detección de leucocito esterasa y nitritos respectivamente. El diagnóstico definitivo se basa en el cultivo a partir de muestras de orina tomadas de la parte media de la micción o mediante un catéter Folley. La colonización se diferenciará de la infección basándonos en la analítica de orina. En caso de infección la piuria esta normalmente presente. La realización de ecografía o de un TAC permite evaluar el estado renal y de la vejiga urinaria y detectar cálculos y/o obstrucciones. El tratamiento incluirá la extracción o eliminación de los cálculos, así como de las causas que puedan estar causando la obstrucción, como resección quirúrgica de la próstata o el drenaje de un absceso.^{146, 147, 160}

1.2.1.4 Tratamiento

El tratamiento de las infecciones por *E. coli* se basa en el lugar y en la gravedad de la misma. Se requiere tratamiento de soporte como hidratación, adecuada oxigenación, control del ritmo cardiaco y de la presión arterial, así como la instauración de una terapia antibiótica adecuada.^{40, 102} En las meningitis neonatales causadas por *E. coli* se emplean C3G, como la ceftriaxoma. En las neumonías C3G y fluoroquinolonas.^{7, 13} Para la colecistitis y la colangitis las C3G cubren las causadas por *E. coli* como aquellas en las que el agente causal implicado es *Klebsiella* spp. ^{41, 162} En el caso de abscesos intraabdominales el tratamiento debe cubrir también microorganismos anaerobios, empleándose ampicilina y sulbactan o cefoxitina; o ceftolozan y tazobactan.^{73, 160.} Para el tratamiento de las diarreas del viajero se emplean doxiciclina, trimetropin y sulfametoxazol, fluoroquinolonas y rifaximina; estando relacionadas con la disminución de la duración de la diarrea.⁷⁴ Los antibióticos no han mostrado eficacia en el tratamiento de la *E. coli* enterohemorrágica y pueden predisponer al desarrollo del síndrome urémico hemorrágico.⁹⁷ Las cistitis no complicadas pueden tratarse con una dosis única de antibiótico o tres días de tratamiento con fluoroquinolonas, trimetropin/sulfametoxazol o nitrofurantoina.^{21, 148} En el caso de cistitis recurrentes se tratan con tratamiento poscoital o continuado con fluoroquinolonas, trimetropin/sulfametoxazol o nitrofurantoina. Aquellos casos complicados (diabetes con > 65 de glucemia y/o historia reciente de infección de

vías urinarias) requieren tratamientos más prolongados de 7 a 14 días con levofloxacin, C3G o aztreonam.^{21, 148} En el caso de pielonefritis aguda no complicada en mujeres jóvenes el tratamiento es de fluoroquinolonas o trimetropin/sulfametoxazol durante 14 días.^{136, 148} Se recomienda el ingreso de pacientes con vómitos, náuseas o enfermedad subyacente (ej. diabetes). Si el dolor persiste durante más de 72 horas, realizar un TAC o una ecografía. Los abscesos perinefríticos y la prostatitis requieren tratamientos más prolongados de hasta seis semanas de duración.¹⁶⁰ La sepsis bacteriana requiere al menos dos semanas de tratamiento antibiótico e identificación de la razón causante. Los antibióticos cuyo mecanismo de acción es la síntesis de ADN, como ciprofloxacina y trimetropin/sulfametoxazol, muestran un incremento de la producción de toxina Shiga; mientras que los que actúan en la pared celular, transcripción o traducción no.¹⁰³ En el caso de la ciprofloxacina se detectaron altos niveles de toxina Shiga incluso cuando el antibiótico fue capaz de suprimir por completo el crecimiento del 0157:H7. Por el contrario, la azitromicina redujo los niveles de toxina, pero no impidió el crecimiento bacteriano.¹⁰³

La terapia antibiótica empleada para el tratamiento de las infecciones por *E. coli* debe ser exhaustiva y cubrir todos los posibles patógenos en el marco de la clínica. Así se emplea doxiciclina para el tratamiento de la diarrea del viajero.³⁴ La combinación de trimetropin y sulfametoxazol durante 5 días para tratar la diarrea del viajero, casos no complicados de UTI durante 5 días, casos complicados de UTI durante 10 a 14 días y prostatitis aguda durante 6 a 12 semanas.^{34, 160} La ciprofloxacina se emplea para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario de leves a moderadas durante entre 7 y 14 días, cistitis no complicadas durante 3 días, infecciones del tracto urinario de graves a complicadas durante 7 a 14 días, diarreas infecciosas durante entre 5 y 7 días y prostatitis bacteriana crónica durante entre 4 y seis semanas.²¹ El levofloxacino se emplea para el tratamiento de aquellas infecciones debidas a microorganismos Gram negativos que presentan multirresistencia.²¹ Se emplea para tratar neumonía adquirida en la comunidad durante entre 7 y 14 días, pielonefritis aguda e infecciones del tracto urinario durante 10 días y diarrea del viajero durante 5 días.²¹ La amoxicilina se emplea para el tratamiento de UTIs sin complicación durante 7 días y pielonefritis e infecciones del tracto urinario con alguna

complicación durante de 10 a 14 días.¹⁰² La combinación de ampicilina y sulbactam se emplea durante 14 a 21 días para tratar infecciones intraabdominales. La nitrofurantoina se administra en casos de infección del tracto urinario no complicada durante 7 días o durante 3 días una vez que la orina es estéril.⁸⁷ El meropenem se considera terapia adecuada para tratar infecciones intraabdominales durante 14 a 21 días.⁴⁸ La ceftriaxona está indicada durante 14 a 21 días en casos de meningitis y bacteriemia; y neumonía, infecciones complicadas del tracto urinario o pielonefritis durante 14 días.⁵⁹ La combinación de piperacilina y tazobactam se administra durante entre 14 a 21 días para el tratamiento de infecciones intrabdominales.⁷³ Otra combinación incluyendo imipenem y cilastatina es terapia contra neumonía e infecciones del tracto urinario complicadas (durante 14 días), bacteriemia durante 7 días y absceso intrabdominal durante 14 a 21 días.⁴⁸ Finalmente, la rifamixina está indicada para *E. coli* enterotoxigénica y enteroagregativa asociada con diarrea de viajero.^{74, 78}

1.2.1.5 Resistencia a antibióticos

Desde finales de los 90, Enterobacteriaceas (la mayoría *E. coli*) resistentes a múltiples antibióticos que producen betalactamasas de espectro extendido, como las enzimas CTX-M han emergido en la comunidad siendo una importante causa de infección del tracto urinario.^{31, 119} Estas bacterias son resistentes a los grupos de antibióticos comúnmente empleados en el tratamiento de este tipo de infecciones como penicilinas y cefalosporinas y a otros reservados para infecciones más graves como fluoroquinolonas y gentamicina. La diseminación de las bacterias CTX-M positivas modifica de forma ostensible el enfoque en el tratamiento que de las infecciones adquiridas en la comunidad y limita los antibióticos que pueden emplearse por vía oral.⁹⁹ Este hecho tiene implicaciones para el tratamiento de individuos que no responden clínicamente al tratamiento con antibióticos de primera línea. En un estudio la mortalidad asociada a infección bacteriémica debida a *E. coli* productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) fue significativamente mayor que en *E. coli* no productora de BLEEs.¹⁰⁵ Este hecho tiene una especial relevancia en tratamiento y en prescripción pues las cefalosporinas han demostrado ser ineficaces en el tratamiento de algunas infecciones por *E. coli*. Las infecciones por *E. coli* productoras de ESBL han sido en su gran mayoría consideradas como un fenómeno asociado a la asistencia

sanitaria. No obstante, se han declarado infecciones de *E. coli* productoras de ESBL fuera del ámbito hospitalario y su número en la propia comunidad va en aumento, siendo en la mayoría de los casos en pacientes en los que no existía como factor de riesgo una estancia hospitalaria.¹¹⁹ Las cepas productoras de ESBL en la comunidad pertenecen a ST131 o sus secuencias relacionadas. Entre esas cepas, todas excepto una produce ESBL del tipo CTX-M, en particular CTX-M-15.¹¹⁹

1.2.2 *Klebsiella pneumoniae*

1.2.2.1 Antecedentes

El género *Klebsiella* causa diferentes síndromes en el ser humano: neumonía adquirida en comunidad, infecciones del tracto urinario, infecciones nosocomiales, rinoscleroma y ozena, enfermedad genital crónica ulcerativa, colonización y espondilitis anquilosante.^{40, 65, 70, 135, 149, 166}

K. pneumoniae es un microorganismo patógeno oportunista que se encuentra en el medio ambiente (omnipresente en la naturaleza) y en la superficie de las células de las mucosas de los mamíferos. Los principales reservorios patogénicos de infección son el tracto gastrointestinal de pacientes y las manos del personal de los hospitales que los atiende. Estos microorganismos pueden diseminarse con celeridad, dando lugar a menudo a brotes nosocomiales.^{114, 120, 164}

1.2.2.2 Patogenia

La infección con *Klebsiella* ocurre a través de vías respiratorias en los pulmones, donde producen destrucción del parénquima pulmonar.¹⁵ La enfermedad afecta típicamente a hombres de mediana edad y hombres de avanzada edad con algún cuadro debilitante concomitante, como es alcoholismo, diabetes, cáncer o enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica.¹⁰ Se piensa que estos grupos de pacientes tienen sus defensas debilitadas.^{81, 94, 95, 134}

En relación a las infecciones del tracto urinario causadas por el género *Klebsiella* son clínicamente indistinguibles de aquellas infecciones del tracto urinario causadas por otros microorganismos comunes.¹⁰⁹ Los síntomas clínicos incluyen alteraciones con la micción con un aumento en la frecuencia de la micción, en la

necesidad de miccionar y en la inseguridad acerca de la necesidad de micción; dolor en la parte baja de la espalda y malestar en la parte posterior del pubis. Los síntomas sistémicos de este cuadro clínico incluyen fiebre y escalofríos, siendo los mismos generalmente indicativos de prostatitis o pielonefritis concomitante.^{139, 159} *Klebsiella* se encuentra también implicada en el desarrollo de endocarditis e infecciones nosocomiales.⁵ Los puntos habituales de infección incluyen tracto urinario, vías bajas del sistema respiratorio, tracto biliar y heridas de origen quirúrgico.^{110, 150} Infecciones debidas a prácticas de control inadecuadas (ej. Contaminación del equipo de soporte respiratorio), empleo prolongado de productos sanitarios de uso invasivo (presencia de un catéter en el interior del organismo, alimentación mediante sonda o un catéter venoso central), enfermedad grave o cirugía mayor o uso de antibióticos son factores que incrementan la probabilidad de sufrir una infección nosocomial con microorganismos del genero *Klebsiella*.¹³⁹ La bacteria accede al organismo directamente por inoculación a través de heridas existentes en superficies epiteliales o través de la aspiración de aquellos microorganismos presentes en la orofaringe.⁹² Sepsis o shock séptico pueden seguir a la entrada de microorganismos en la sangre desde un punto determinado del organismo.

Como se comentaba anteriormente el uso generalizado de antibióticos de amplio espectro en pacientes hospitalizados ha conducido tanto a un aumento de la vehiculización de *Klebsiella pneumoniae* como al desarrollo de cepas multirresistentes productoras de BLEEs.^{116, 132} Estas cepas son extremadamente virulentas y tienen una extraordinaria capacidad de diseminación. La mayoría de los brotes son debidos a un único clon con un único gen capaces de diseminarse por sangre circulante y están asociados a un significativo incremento de la mortalidad.¹³²

La adquisición de estos determinados clones constituye un grave problema en la mayoría de los hospitales debido a su resistencia a múltiples familias de antibióticos y su potencial transferencia de plásmidos portando esos genes de resistencia.¹¹⁶ Las infecciones nosocomiales pueden afectar a adultos o niños, y ocurren más frecuentemente en niños prematuros, pacientes en cuidados intensivos neonatales y finalmente en individuos inmunocomprometidos hospitalizados.^{4, 133}

La neumonía provocada por *Klebsiella* es un proceso necrotizante con predilección por pacientes debilitados.¹²³ Tiene una elevada mortalidad del 50% incluso instaurando terapia antimicrobiana. La tasa de mortalidad es prácticamente del 100% para aquellas personas con bacteriemia y alcoholismo. La bacteriemia y la sepsis provocada por *Klebsiella* produce manifestaciones clínicas similares a las mostradas por otros microorganismos entéricos Gram negativos. Las tasas de morbilidad y de mortalidad son similares a los microorganismos Gram negativos que causan sepsis y shock séptico. En unidades neonatales los brotes causados por aquellas cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido presentan un problema aún más serio, y pueden estar ligadas con un incremento en la mortalidad.^{11, 100}

1.2.2.3 Diagnóstico

En relación al diagnóstico de *K. pneumoniae* además de las pruebas de laboratorio y diagnóstico por imagen la importancia de las cepas de especial relevancia clínica por ser productoras de betalactamasas de espectro extendido hacen necesaria la realización de pruebas complementarias para detectar esta característica.^{64, 65} Las pruebas para confirmar esta característica son la difusión en agar de discos conteniendo las C3G cefotaxima y ceftazidima.³⁹ Los puntos de corte clínico para determinar la sensibilidad bacteriana se encuentran disponibles en las bases de datos del Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana. También existe tecnología de microchips de ADN para algunas betalactamasas de espectro extendido. Entre las prácticas de rutina para el control y evitar la determinación de estas cepas debe incluirse aparte del análisis de los pacientes infectados, el de la plantilla del hospital o del área concreta donde se encuentren ingresados estos pacientes.^{100, 116}

1.2.2.4 Tratamiento

Actualmente no existe una vacuna autorizada en Europa para las infecciones con *K. pneumoniae* (existe una vacuna con resultados probados prometedores, pero no todavía en el mercado) convierte a las medidas de prevención previas a un contagio y a la terapia antibiótica una vez la infección se ha producido, en la única y mejor alternativa posible para combatir las infecciones causadas por *K. pneumoniae*.¹¹⁵

Sobre el tratamiento de *Klebsiella* spp. estas bacterias son resistentes a múltiples antibióticos, fundamentalmente debido a que puedan adquirir plásmidos que alberguen genes de resistencia a antibióticos (ver 1.2.2.5.).^{76, 122} La elección de un determinado antibiótico está basada en los patrones de resistencia local. Aquellos agentes con una elevada actividad intrínseca frente a *K. pneumoniae* deben reservarse para aquellos casos de extrema gravedad. Entre los antibióticos con esas características se encuentran las C3G (ej. cefotaxima y ceftriaxoma), carbapenemas (ej. imipenem/cilastatina), aminoglucósidos (ej. gentamicina, amikacina) y quinolonas.^{67, 113, 140, 151, 153, 161} Estos agentes pueden usarse en monoterapia o combinarse si así fuera necesario.^{96, 106, 140, 153}

1.2.2.5 Resistencia a antibióticos

Las C3G fueron consideradas como los agentes más activos frente a *K. pneumoniae* en los años 90. Desde entonces se ha observado una creciente resistencia bacteriana mediada por las betalactamasas de espectro extendido.^{33, 101, 119} Las BLEEs se albergan y transmiten a través de plásmidos que habitualmente confieren multirresistencia a la cepa que los alberga (tipo TEM o SHV) y son detectados mediante pruebas de resistencia in vitro a ceftazidima y aztreonam.^{33, 39} Las betalactamasas del tipo CTX-M, que hidrolizan ceftazidima mucho menos que cualquier otra cefalosporina de tercera o de cuarta generación, son más prevalentes y han proliferado en la línea ST131 de *E. coli*.^{116, 132} Las carbapenemasas de *K. pneumoniae* (KPC; betalactamasas Amber tipo A) confieren una mayor resistencia y están asociadas con una mayor tasa de mortalidad (>50%).^{76, 111, 114} Muchos aislados son de un solo tipo de secuencia ST258. La sensibilidad de *K. pneumoniae* a gentamicina, tigecyclina y colistina es limitada. Las metalobetalactamasas (Amber clase B) incluyen imipenemasas (IMP), aquellas MBL codificadas en el integron Verona y NDM-1 y son generalmente resistentes a todas las clases de antibióticos excepto tigecyclina y colistina.¹⁴³ Las carbapenemasas de tipo OXA (Amber tipo D) incluyen OXA-48 e hidrolizan débilmente los carbapenemas, cefalosporinas de amplio espectro y aztreonam; pero expresan resistencia o sensibilidad disminuida a carbapenemas.¹¹¹ Los aislados productores de betalactamasas de espectro extendido son tratados con carbapenemas.¹¹⁶ Los aislados productores de

carbapenemasas son resistentes a carbapenemas, penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas y aminoglucosidos.^{2, 161} Las alternativas terapéuticas se reducen a colistina (preferidas en infecciones del tracto urinario), tigeciclina y en ocasiones fosfomicina por vía intravenosa. Un tratamiento combinado con colistina, tigeciclina y carbapenemas puede incrementar la supervivencia en pacientes con bacteriemia.¹⁰² Por lo tanto, las cefalosporinas aparecen como primera opción para el tratamiento de *K. pneumoniae*, pero su empleo está seriamente amenazado por la presencia de BLEEs haciendo necesaria la existencia de alternativas basadas en patrones de susceptibilidad.

1.2.3 Pseudomonas aeruginosa

1.2.3.1 Antecedentes

Pseudomonas aeruginosa se ha convertido en una importante causa de infección por Gram negativas, especialmente en pacientes con un sistema inmune debilitado.¹²¹ Es una causa frecuente de infecciones nosocomiales como neumonía, infecciones del tracto urinario, y bacteriemia.^{20, 8, 152} Es el microorganismo más común aislado en pacientes hospitalizados durante más de una semana.¹²¹ Las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* son complicadas y pueden amenazar la vida del paciente. *Pseudomonas aeruginosa* se encuentra diseminada en la naturaleza, habitando el suelo, agua, plantas y animales, incluyendo el ser humano.¹²¹

1.2.3.2 Patología

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno oportunista. En raras ocasiones causa enfermedad en individuos sanos.¹²¹ En la mayoría de los casos de infección, la integridad de una barrera física a la infección (mucosas, piel, etc.) se ha perdido o se encuentra inmunocomprometida (ej. Neutropenia, inmunosupresión, etc.).¹²¹ Añadido a su potencial patógeno *per se* se encuentra el hecho de que esta bacteria tiene mínimos requerimientos nutricionales y puede tolerar una gran variedad de condiciones físicas. La patogenicidad de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* es multifactorial y compleja, destacando su carácter invasivo y toxigénico. En primer lugar, se produce la entrada en las células y la colonización, posteriormente infección local y finalmente diseminación sanguínea y enfermedad

sistémica.^{108, 121} La importancia de la colonización y de la adherencia es más evidente cuando se estudia en el contexto de las enfermedades del tracto respiratorio en pacientes con fibrosis quística y en aquellos con ventilación mecánica.¹²⁷ La producción de proteasas extracelulares añade más virulencia.¹²⁶

Cierta población de pacientes es especialmente susceptible a infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Entre las condiciones predisponentes se encuentran la presencia de catéteres intravenosos, quemaduras severas, sondas en el tracto urinario, intervenciones quirúrgicas y nacimiento prematuro.^{139, 121}

En cuanto a las infecciones del tracto respiratorio, se observa neumonía en pacientes con inmunosupresión y enfermedades pulmonares crónicas.^{84, 126} Puede ser adquirida nosocomialmente en unidades de cuidados intensivos y está asociada con tubos endotraqueales y ventilación con presión positiva.^{20, 84} La neumonía puede ser primaria, tras aspiración desde vías respiratorias altas, especialmente en pacientes con ventilación mecánica.²⁰ También puede ocurrir alternativamente como resultado de diseminación sistémica a pulmones.⁸⁴ Se observa habitualmente en pacientes con neutropenia inducida por la quimioterapia. La neumonía de origen bacteriémico ocurre en pacientes con neutropenia tras quimioterapia y en pacientes con SIDA.¹²¹ La infección crónica de vías respiratorias bajas con *P. aeruginosa* es más prevalente que la relacionada con pacientes con fibrosis quística.¹²⁷ En ella los síntomas son tos productiva crónica, anorexia, pérdida de peso, respiración dificultosa y taquipnea. Los síntomas de la neumonía incluyen fiebre, escalofríos, disnea severa, cianosis, tos productiva, confusión y otros signos relacionados con respuesta inflamatoria sistémica.¹²⁷

La bacteriemia ocurre habitualmente en asociación con tumores malignos, SIDA, sepsis producida por quemaduras, diabetes y presencia de dispositivos médicos en el cuerpo del paciente como sondas y catéteres.^{8, 20, 121} Los síntomas son fiebre, taquipnea y taquicardia, hipotensión, shock e ictericia.

En el caso de las endocarditis fiebre, presencia de soplos, cultivo bacteriano positivo y otras lesiones vasculares a nivel periférico como hemorragias

retinianas, nódulos eritematosos (patognomónicos de endocarditis), nódulos de Osler, hemorragias en astilla y esplenomegalia.⁷²

En las infecciones gastrointestinales fiebre, deshidratación, distensión abdominal y signos de peritonitis, con posible diarrea y enterocolitis. En las infecciones cutáneas y de tejidos blandos se producen lesiones hemorrágicas y necróticas con eritema alrededor, nódulos subcutáneos, abscesos profundos, celulitis y fascitis.⁶⁶ En el caso de quemaduras despigmentación negra y violácea. En infecciones musculoesqueléticas posible osteomielitis con dolor local y disminución de la movilidad y déficits neurológicos.¹²¹ En el caso de infecciones oculares edema palpebral, eritema conjuntival, equimosis y abundante descarga mucopurulenta.¹ Se han descrito infecciones del tracto urinario en niños.⁸ También se han descrito infecciones en el sistema nervioso central como meningitis o abscesos cerebrales. Finalmente, en el cuadro de otitis externa eritema, inflamación del pabellón auricular y posible otitis media y linfadenopatía local.¹²¹

1.2.3.3. Diagnóstico

Para el diagnóstico de las infecciones por *P.aeruginosa* las siguientes pruebas laboratoriales resultan de utilidad: hemograma, que revelará leucocitosis con aumento de células inmaduras de línea blanca, o en pacientes con tumor de células sanguíneas o después de quimioterapia leucopenia con neutropenia; cultivo sanguíneo en aerobiosis como en anaerobiosis, e manera que un resultado positivo en la ausencia de sitios extra-cardíacos de infección indicaría endocarditis por *Pseudomonas*; urianálisis en caso de infecciones del tracto urinario junto con urocultivo; cultivo del esputo y de secreciones respiratorias en caso de neumonía, junto con un estudio de los niveles de O₂ y de CO₂ en sangre para determinar hipoxia o/y hipercapnia; cultivo de líquido cefalorraquídeo y tinción de Gram si hay sospecha de meningitis; cultivos de las zonas afectadas o secreciones en caso de sospecha de infección en heridas y quemaduras, de manera que un recuento superior a 10⁵ microorganismos por gramo de tejido sería indicativo de infección en la herida.¹²¹

Sobre las técnicas de diagnóstico por imagen resultan útiles la radiografía de pecho en búsqueda de patrones compatibles con bronconeumonía bilateral en caso

de neumonía pseudomonal de origen primario o congestión vascular, edema y bronconeumonía necrotizante en caso de neumonía producida por bacteriemia; escáner de huesos; escáner cerebral en busca de abscesos; ultrasonografía renal en búsqueda de abscesos perirenales y ecocardio transtorácico o transesofágico en búsqueda de endocarditis bacteriana.^{121, 152}

Se debe realizar un diagnóstico diferencial de síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana de diferente etiología, sepsis bacteriana, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía de origen fúngico, infección por neumococos y neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.^{20, 25, 84}

1.2.3.4.Tratamiento

Es necesario tomar todas las medidas necesarias para intentar que la infección no llegue a producirse. Las infecciones del tracto urinario en pacientes sondados son muy comunes.⁸ Debe emplearse la sonda únicamente cuando sea estrictamente necesario; y extraerse lo más pronto sea posible. Se deben extremar las medidas de higiene por parte del personal, insertándose la sonda siempre en condiciones lo más asépticas posibles.¹³⁹ También se deben extremar las precauciones en el caso de empleo de catéteres intravenosos. En el caso de pacientes con quemaduras severas se requerirá aislamiento estricto. Debido a la capacidad de *P. aeruginosa* de crecer en fluidos nebulizados la limpieza, desinfección y esterilización del equipo reutilizable es necesaria.²⁰

El empleo de antibióticos es necesario en la práctica totalidad de las infecciones por *P. aeruginosa*.^{23, 24, 93} El número de infecciones resistentes y que adquieren resistencia durante la terapia va en aumento.²³ Cuando el riesgo de resistencia a antibióticos es alto se recomienda emplear dos agentes diferentes de familias diferentes de antibióticos (sepsis severa, septicemia, neutropenia severa).^{9, 14, 73} Así se puede emplear un betalactámico (penicilina o cefalosporina) y un aminoglucosido.^{9, 117} También se pueden emplear carbapenemas y quinolonas en combinación con aminoglucósidos. Excepto en los casos de pacientes febriles con neutropenia en los que se emplea monoterapia con ceftazidima o carbapenemas un régimen de dos tipos de antibióticos es generalmente recomendado.

En el caso de bacteriemia el tratamiento inicial con combinación empírica obtuvo mejores resultados que la monoterapia.^{108, 117, 152} En el caso de neumonía se recomienda empezar con dos antibióticos antipseudomoniales y después descender a monoterapia. Excepto en el caso de pacientes con fibrosis quística el tratamiento con aztreonam mejoró la función respiratoria.¹³⁰ El empleo de macrólidos en pacientes crónicos no está suficientemente sustentado.¹³⁷ En la endocarditis se recomienda emplear aminoglucósidos (ej. tobramicina a dosis de 8 mg/kg/día) a dosis altas y penicilinas de amplio espectro en combinación con un inhibidor de las betalactamasas. Siempre que se empleen aminoglucósidos la función renal debe monitorizarse.^{9, 67, 117} En muchos casos se requiere evaluación quirúrgica, especialmente en caso de endocarditis de corazón derecho que requieren valvulotomía, especialmente si la bacteria no es eliminada tras entre 2 y 6 semanas de tratamiento. En el caso de endocarditis de corazón izquierdo la cirugía es necesaria en caso de bacteriemia refractaria o inestabilidad hemodinámica.⁷² En el caso de dispositivos médicos infectados estos deben extraerse del organismo. En los casos de infección urinaria o infección abdominal complicada se recomienda emplear ceftazidima y avibactam en terapia combinada.⁸⁰

La terapia antimicrobiana debe ser completa y cubrir todos los patógenos en el contexto del cuadro clínico. La gentamicina, aminoglucósido con espectro de acción sobre Gram negativos, se usa en monoterapia o en combinación con un agente con acción sobre Gram positivos y anaerobios.^{9, 117} La tobramicina, en combinación con meropenem resulta efectiva en endocarditis producidas por *Pseudomonas aeruginosa*.⁷² La combinación piperacilina y tazobactam, penicilínico antipseudomonal y un inhibidor de las betalactamasas, se emplea para inhibir la biosíntesis de la pared bacteriana. El aztreonam es un monobactámico que inhibe la síntesis de la pared celular durante el crecimiento bacteriano es activo frente a bacilos gramnegativos, pero resulta de muy limitada eficacia frente a Gram positivos y anaerobios. No posee sensibilidad cruzada con betalactámicos, por esa razón puede emplearse en caso de pacientes alérgicos a penicilinas o cefalosporinas.¹³⁰ La ciprofloxacina ejerce su acción sobre bacterias en división activa y en reposo, inhibiendo la síntesis del ADN y por tanto el crecimiento celular.¹⁰⁴ Resultan eficaces frente a *Pseudomonas aeruginosa*, otros Gram

negativos, Gram positivos, pero no frente a anaerobios. Las C3G como la ceftazidima; o de cuarta generación como la cefepima resultan eficaces frente a *Pseudomonas aeruginosa*.⁸⁰ Actúan mediante unión a las proteínas de anclaje a penicilinas.¹⁶⁵ Las de cuarta generación añaden además del espectro de acción sobre Gram negativos una mayor cobertura sobre Gram positivos. La combinación ceftazidima-avibactam reúne a una cefalosporina de tercera generación, eficaz frente a *Pseudomonas aeruginosa*, y a un inhibidor de las betalactamasas para potenciar su acción en un entorno con producción de betalactamasas.¹⁵³ La combinación ceftolozana – tazobactam también presenta eficacia en el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa*.¹⁵³ Finalmente, los antibióticos carbapenémicos de origen semisintético como meropenem e imipenem que inhiben la síntesis de la pared bacteriana resultan eficaces frente a *Pseudomonas aeruginosa*.^{72,112}

1.2.3.5. Resistencia a antibióticos

Entre los factores de riesgo para una infección con *P. aeruginosa* resistente a antibióticos se encuentran los siguientes: estancia previa en una unidad de cuidados intensivos, postración prolongada, uso previo de terapia antibiótica, diabetes mellitus, cirugías y presencia de dispositivos invasivos.³

La diseminación de *P. aeruginosa* multirresistentes, como ST235, en hospitales de todo el mundo constituye hoy un problema sanitario en todo el mundo.³⁸

Como hemos enunciado previamente la combinación de cefalosporinas de tercera y cuarta generación con inhibidores de betalactamasas consigue que éstas puedan actuar frente a bacterias productoras de betalactamasas, destacando sobre todo las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de BLEEs.

Capítulo 2: La Organización Mundial de la Salud (OMS) sitúa a la resistencia a los antibióticos como una grave amenaza para la salud pública mundial

2.1 Primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos.⁴²

El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos publicado en abril de 2014 revela que esta grave amenaza ha dejado de ser una previsión para el futuro y es ya en todas las regiones del mundo una realidad que puede afectar a cualquier persona de cualquier edad en cualquier país.⁴² La resistencia es ya una gran amenaza para la salud pública.

Según palabras de Dr. Keiji Fukuda, Subdirector General de la OMS para Seguridad Sanitaria: “En ausencia de medidas urgentes y coordinadas por parte de muchos interesados directos, el mundo está abocado a una era post-antibióticos en la que infecciones comunes y lesiones menores que han sido tratables durante decenios volverán a ser potencialmente mortales”.⁴²

El informe se centra en la resistencia a los antibióticos en siete bacterias responsables de infecciones comunes graves, como la septicemia, la diarrea, la neumonía, las infecciones urinarias o la gonorrea. Los datos son muy preocupantes y demuestran la existencia de resistencia a los antibióticos, especialmente a los utilizados como «último recurso», en todas las regiones del mundo.⁴²

Algunos de los principales hallazgos del informe son los siguientes:

- La resistencia a los antibióticos carbapenémicos, último recurso terapéutico para las infecciones potencialmente mortales por *Klebsiella pneumoniae* (una bacteria intestinal común) se ha extendido a todas las regiones del mundo. *K. pneumoniae* es una causa importante de infecciones nosocomiales, como las neumonías, las septicemias o las infecciones de los recién nacidos y los

pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. Esa resistencia hace que en algunos países los antibióticos carbapenémicos ya no sean eficaces en más de la mitad de las personas con infecciones por *K. pneumoniae*.⁴²

- La resistencia a las fluoroquinolonas, una de las clases de fármacos antibacterianos más utilizadas en el tratamiento de las infecciones urinarias por *E. coli*, está muy extendida. En los años ochenta, cuando aparecieron estos fármacos, la resistencia a ellos era prácticamente inexistente. Hoy día hay países de muchas partes del mundo en los que este tratamiento es ineficaz en más de la mitad de los pacientes.⁴²

En relación a las conclusiones del informe por las diferentes regiones del mundo, para la región del mediterráneo oriental el informe muestra que la resistencia a los antibióticos está muy extendida en toda la región. En particular, hay una elevada resistencia de *E. coli* a las C3G y a las fluoroquinolonas. La resistencia de *K. pneumoniae* a las C3G también es elevada y generalizada. En la región de Europa, el informe pone de manifiesto la existencia de una amplia resistencia de *K. pneumoniae* a las C3G. En la región de las Américas datos del informe muestran que hay una elevada resistencia de *E. coli* a las C3G y a las fluoroquinolonas. La resistencia de *K. pneumoniae* a las C3G también es elevada y generalizada. Finalmente en la región del pacífico occidental se muestra una elevada resistencia de *E. coli* a las fluoroquinolonas. La resistencia de *K. pneumoniae* a las C3G también es generalizada.⁴²

2.2 La OMS publica una lista de bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos.⁹⁸

La OMS ha publicado en 2017 una lista de bacterias para las que se necesitan “urgentemente” nuevos antibióticos. Son, según la OMS, “las 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana”.⁹⁸

La entidad considera que existe una “prioridad crítica” para encontrar nuevas armas frente al microbio *Acinetobacter baumannii*, resistente a los antibióticos carbapenémicos.⁹⁸

En segundo lugar, dentro de la prioridad crítica, aparece *Pseudomonas aeruginosa*, también resistente a los carbapenémicos, un tipo de antibióticos de amplio espectro que se utiliza en hospitales por vía intravenosa para intentar atajar infecciones graves.⁹⁸

Cierran el grupo de prioridad crítica varias enterobacteriáceas, como *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia* y *Proteus*. Al igual que las anteriores, son especialmente peligrosas en hospitales y residencias de ancianos. Gracias a su multirresistencia a antibióticos, a menudo provocan infecciones letales de la corriente sanguínea y neumonías.⁹⁸

Ambos informes ponen de manifiesto la preocupación por las resistencias a fluoroquinolonas, C3G y carbapenemes. Pasaremos a estudiar a continuación estas familias de antibióticos.

Capítulo 3: Fluoroquinolonas, C3G y carbapenemas. Importancia, mecanismos de acción y mecanismos de resistencia.

3.1 Fluoroquinolonas

3.1.1 Importancia. Referencias de la normativa sanitaria internacional en la regulación del empleo de fluoroquinolonas

Las quinolonas, incluidas las fluoroquinolonas, son antimicrobianos muy potentes utilizados para el tratamiento de infecciones graves e invasivas en la medicina humana y veterinaria que poseen un mecanismo de acción singular y sin relación alguna con el de los antibióticos convencionales.⁵⁵ En algunas indicaciones veterinarias graves, las fluoroquinolonas constituyen el único tratamiento eficaz disponible.⁵⁵ Tienen, por tanto, un interés especial para la salud pública y la salud animal.⁵⁵ Tras su administración, se distribuyen por todo el organismo y son activos frente a una gran diversidad de microorganismos.⁵⁵

La primera generación de quinolonas fue autorizada para uso en animales destinados a la producción de alimentos a principios de los años ochenta y la primera fluoroquinolona (enrofloxacin), a finales de los años ochenta y principios de los noventa.⁵⁵ Desde entonces se han autorizado otras fluoroquinolonas y en la actualidad se comercializan distintos medicamentos veterinarios que las contienen.⁵⁵ El uso veterinario de las (fluoro)quinolonas ha contribuido a una mayor presión selectiva que ha podido contribuir a la aparición de resistencia a los antimicrobianos en patógenos animales y patógenos zoonóticos transmitidos por los alimentos. En relación a este asunto existe preocupación con respecto a la posible transferencia de genes de resistencia de *E. coli* comensal en aves de corral a cepas bacterianas potencialmente patógenas en el hombre. Se ha demostrado la presencia de *E. coli* (CTX-M1) aviar productor de BLEE en productos cárnicos procesados y se ha relacionado con la mayor prevalencia de infecciones por CTX-M1 productor de BLEE en los seres humanos.^{30, 119, 105, 51} Actualmente se desconoce si el uso de enrofloxacin está

asociado a la selección y propagación de CTX-M1, pero las *E. coli* productoras de BLEE también pueden ser resistentes a las fluoroquinolonas.⁵¹

La norfloxacin y ciprofloxacina son fluoroquinolonas de segunda generación. La enrofloxacin de uso en medicina veterinaria es un profármaco que en su metabolismo hepático se metaboliza a ciprofloxacina, siendo este su metabolito activo.⁵¹

La OMS establecer prioridades acerca de los antimicrobianos de importancia crítica en medicina humana en base 2 criterios:

En primer lugar, que se trate de los únicos agentes, o bien uno de un número muy limitado posible para tratar unas enfermedades humanas de importancia grave.

En segundo lugar, estos agentes deben ser empleados para tratar enfermedades causadas bien por organismos que pueden llegar al ser humano a través de fuentes no humanas; o bien que puedan adquirir genes de resistencia desde fuentes no humanas. Aquellas familias de antibióticos que cumplían estos dos criterios se clasificaron como de importancia crítica. Las fluoroquinolonas se englobaron en este grupo, entre otros.

El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a antibióticos del año 2014 destacaba que la resistencia a las fluoroquinolonas, uno de los antibacterianos más empleados en el tratamiento de las infecciones por *E. coli* está muy extendido.⁴²

Destaca que a principios de los años 80 las resistencias eran prácticamente inexistentes mientras que en la actualidad el tratamiento es ineficaz en la mitad de los pacientes en muchas partes del mundo.

Posteriormente la EMA publicó en 2007 la declaración pública acerca del uso de fluoroquinolonas en animales productores de alimentos en la Unión Europea: desarrollo de resistencias e impacto en salud humana y sanidad animal.⁵⁵

Este documento recogía entre sus conclusiones que las fluoroquinolonas son antibióticos de importancia crítica para el tratamiento de infecciones severas e invasivas, y que éstas están causadas en su mayoría por organismos no relacionados con los animales. También se reconoce a las fluoroquinolonas como agentes de importancia crítica para el tratamiento de enfermedades animales, donde son incluso la única alternativa posible. En línea con estas ideas, se reconocía la necesidad de medidas de gestión de riesgo en relación al uso de fluoroquinolonas en humana y veterinaria.

Como ultima idea a destacar se reconoce la preocupación existente en los organismos internacionales OMS y OIE, así como en agencias reguladoras de medicamentos en toda Europa acerca del desarrollo de resistencias a estos antibióticos y de su potencial diseminación debida a los movimientos animales, de personas y de productos de origen animal.

3.1.2 Mecanismo de acción

Se han identificado como objetivos principales de las fluoroquinolonas dos enzimas básicas en la replicación y transcripción del ADN, la ADN girasa y ADN topoisomerasa IV. Éstas modulan el estado topológico del ADN por reacciones de separación y unión posterior. Inicialmente, las dos cadenas de la doble hélice del ADN se separan. Posteriormente, un segmento distante de ADN pasa por este corte antes de la unión posterior de las hebras.^{51, 56}

La inhibición está causada por la unión no covalente de moléculas de fluoroquinolona a un estado intermedio en esta secuencia de reacciones, en la cual el ADN se separa, pero ambas cadenas se mantienen unidas covalentemente a las enzimas. Las horquillas de replicación y los complejos de traducción no pueden continuar más allá de los complejos fluoroquinolona-ADN-enzima. La inhibición del ADN y de la síntesis de ARNm desencadena en la muerte rápida, concentración-dependiente de las bacterias patógenas. Las fluoroquinolonas también actúan sobre la bacteria en fase estacionaria, al alterar la permeabilidad de la capa fosfolipídica de la membrana exterior de la pared celular.

3.1.3 Mecanismos de resistencia¹⁰⁴

Para ejercer su efecto citotóxico las quinolonas deben penetrar a través de la membrana bacteriana y alcanzar su diana celular, la ADN girasa o la topoisomerasa IV, e inducir la muerte de la célula. Los mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas pueden agruparse en tres categorías:

1) Resistencias de tipo cromosómico que dan lugar a mutaciones en segmentos definidos de los genes que codifican la ADN girasa (especialmente en la subunidad A) y la topoisomerasa IV, dando lugar a las QRDR (del inglés "Quinolone Resistance-Determining Region").¹⁰⁴ La resistencia a las fluoroquinolonas surge espontáneamente a causa de las mutaciones puntuales que provocan sustituciones de aminoácidos dentro de las subunidades *gyrA*, *gyrB*, *parC* o *parE* de la topoisomerasa.¹⁰⁴

2) Resistencias por alteraciones en la membrana externa bacteriana que disminuyen la penetración intracelular del fármaco.¹⁰⁴ Estas modificaciones se originan en alteraciones de los genes que codifican los canales de las porinas, lo que impide la entrada del quimioterápico en la bacteria. El papel fundamental que ejercen los canales de las porinas en la difusión de las quinolonas hidrofílicas a través de la membrana externa de las bacterias Gram negativas quedó respaldado por la observación de que numerosos mutantes Mar (del inglés "multiple antibiotic resistant") que mostraban resistencias a estos agentes tenían en común la reducción del número de OmpF, la principal y mayor proteína de las porinas de la membrana externa de *E. coli*.¹⁰⁴ Ello sugiere que las quinolonas hidrofílicas deben entrar en la célula bacteriana, al menos en parte, a través del canal de la porina OmpF.¹⁰⁴

3) Resistencias basadas en la expulsión del antibacteriano desde el medio intracelular al extracelular por acción de transportadores endógenos activos. El sistema de expulsión se sitúa en la membrana interna de los microorganismos y cataliza un proceso dependiente de energía ligado a un gradiente de protones. En *E. coli* este sistema de transporte, denominado AcrAB, es una bomba de flujo multifármaco que extrae de la célula una amplia variedad de antibióticos,

incluidas las quinolonas y otras sustancias. Este sistema AcrAB está compuesto por el transportador AcrB y la proteína periplásmica accesoria AcrA. Se cree que AcrA, de forma alargada, aproxima las membranas externa e interna, formando un trímero que interacciona con el monómero AcrB, bombeando así una amplia variedad de sustancias, presumiblemente a través del canal TolC de la membrana externa.¹⁰⁴

No se han descrito enzimas bacterianas capaces de degradar o inactivar a las quinolonas en el medio intracelular. En la siguiente tabla se exponen los valores de detección de resistencias a fluoroquinolonas en Enterobacteriaceas que se recogen EUCAST (Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana).³⁹

Tabla 2. Pruebas de detección de resistencias a fluoroquinolonas en Enterobacteriaceas.³⁹

Fluoroquinolonas	CMI punto de corte (mg/L)		Contenido del disco (µg)	Diámetro de inhibición punto de corte (mm)	
	S ≤	R >		S ≥	R <
Ciprofloxacina	0,25	0,5	5	26	24
Levofloxacina	0,5	1	5	23	19
Moxifloxacina	0,25	0,25	5	22	22
Norfloxacina (sólo ITUs no complicadas)	0,5	1	10	22	19
Ofloxacina	0,25	0,5	5	24	22

3.2 Cefalosporinas de tercera generación

3.2.1 Importancia. Referencias de la normativa sanitaria internacional en la regulación del empleo de C3G.

Las cefalosporinas de tercera y de cuarta generación se encuentran clasificadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como antibióticos de importancia crítica para la medicina humana.⁴² En el año 2008 la EMA publicó un documento de reflexión exponiendo que para la inmensa mayoría de las indicaciones de uso sistémico de esta familia de antibióticos en especies animales productoras de

alimentos existían iguales o mejores alternativas.¹³¹ Algunos años más tarde, en el año 2011, LA EFSA llegó a considerar como una posible medida altamente efectiva de control de la diseminación y aumento de las resistencias antimicrobianas una hipotética prohibición de todas aquellas indicaciones que comprendían el uso sistémico de las cefalosporinas de tercera y de cuarta generación; o una restricción muy fuerte de su empleo únicamente en muy contadas exigentes circunstancias concretas.¹³⁸ En el año 2015 un informe publicado describiendo el grado de implantación de aquellas medidas incluidas en el Plan de Acción de La Creciente Amenaza de las Resistencias Antimicrobianas de la Comisión Europea citaba que “las cefalosporinas de tercera y de cuarta generación son ahora en medicina veterinaria antimicrobianos de segunda opción que deben ser reservados para aquellas condiciones en las que ha habido una respuesta escasa a otro tipo de antibióticos; o bien a aquellos caso donde se espere que la respuesta sea insuficiente.¹⁶

3.2.2 Mecanismo de acción

Igual que otros antibióticos betalactámicos, las cefalosporinas ejercen su principal efecto antimicrobiano bactericida interfiriendo la síntesis del peptidoglicano, que es el componente estructural principal de la pared bacteriana, y activando enzimas autolíticas de la misma.¹³¹

El peptidoglicano esta formado por largas cadenas polisacarídicas en las que se alternan residuos de N - acetil glucosamina (NAG) y acido N- acetil muramico (NAM). Entre estas cadenas existen entrecruzamientos o puentes de naturaleza polipeptídicos que determinan una estructura similar a una malla y confieren rigidez a la pared celular. Tanto el NAG como el NAM y los polipéptidos son sintetizados en el citoplasma bacteriano y luego transportados a través de la membrana. Luego, son ensamblados fuera de ella mediante diversas enzimas denominadas transpeptidasas, carboxipeptidasas y endopeptidasas. Estas enzimas, responsables de las ultimas etapas de la síntesis del péptidoglican se localizan a nivel de la membrana citoplásmica y son el blanco de los antibióticos betalactámicos.¹³¹ Se conocen como proteínas fijadoras de penicilinas o PBP. El sector amida de los betalactámicos es similar a la D- alanyl D alanina, sustrato

natural de los betalactámicos. La unión de las PBP al antibiótico determina la inactivación de la enzima. Las distintas especies bacterianas varían ampliamente en tipo, número, estructura y funcionalidad de las PBP, así como la afinidad de estas mismas por los distintos betalactámicos.

3.2.3 Mecanismos de resistencia

Las C3G inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana tras su unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs). Dicha unión interrumpe así la biosíntesis de la pared celular (peptidoglucano), lo cual provoca la lisis de la célula bacteriana y su muerte. La resistencia bacteriana a ceftriaxona y ceftazidima puede ser debida los siguientes mecanismos:⁶¹

- hidrólisis por betalactamasas, incluidas betalactamasas de amplio espectro (ESBLs), carbapenemasas y enzimas AmpC que puedan estar inducidas o desreprimidas de forma estable en ciertas especies de bacterias Gram-negativas aeróbicas;
- disminución de la afinidad de las proteínas fijadoras de penicilina por ceftriaxona;
- impermeabilización de la membrana externa de los organismos Gram-negativos
- bombas de flujo bacterianas.

El informe de EUCAST de directrices para la detección mecanismos de resistencia y resistencias específicas de importancia clínica o epidemiológica de diciembre de 2013 recoge entre los 7 grupos las Enterobacteriaceas productoras de betalactamasas de espectro extendido.³⁹ Las betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) se definen como enzimas que hidrolizan la mayoría de las penicilinas y cefalosporinas, incluyendo componentes oxymino-beta-lactam (cefuroxima, cefalosprinas de tercera y de cuarta generación y aztreonam) pero no cefamicinas o carbapenemes.³⁹ La mayoría de las BLEEs pertenecen a la clase Ambler de las betalactamasas y son inhibidas por inhibidores de las betalactamasas.³⁹ El grupo de BLEEs de más importancia son las enzimas CTX-

M seguidas de las SHV – y las derivadas de TEM -.³⁹ Algunos tipos de enzimas tipo D OXA se incluyen dentro de las BLEEs, aunque la inhibición por los inhibidores de tipo A-betalactamasas es más débil que para otras BLEEs.³⁹ Las especies más productoras de BLEEs son *E. coli* y *K. pneumoniae*. La gran mayoría de BLEEs son enzimas adquiridas codificadas en genes en plásmidos.³⁰,³⁹ Su nivel de expresión y su posible combinación con otros mecanismos de resistencia como otras betalactamasas, bombas de eflujo, permeabilidad alterada dan como resultado diferentes fenotipos de resistencia.

El método de detección de BLEEs en *E. coli* y *Klebsiella* spp. consistiría en primer lugar en un filtrado de los aislados resistentes o intermedios a cefotaxima y/o ceftazidima (o cefpodoxima R) posteriormente confirmados con ceftazidima y cefotaxima con ácido clavulánico de manera que las positivas a este test serían BLEEs, las negativas serían no BLEEs y las intermedias fueran sometidas a un test extra de confirmación con cefepima y ácido clavulánico siendo las positivas a esta prueba BLEEs, las negativas no BLEEs y las intermedias quedarían clasificadas como tal.³⁹

Los diámetros de los halos de inhibición y las MIC vienen recogidas en la siguiente tabla:

Tabla 3. Pruebas de detección de BLEEs en Enterobacteriaceas.³⁹

Método	Antibiótico	Realizar confirmación de BLEEs si
Dilución en agar o caldo de cultivo	Cefotaxima/ceftriaxona Y	CMI >1mg/L para cada una
	cefpodoxima	CMI >1mg/L
Difusión disco	Cefotaxima (5 µg) O	Zona de inhibición < 21 mm
	Ceftriaxoma (30 µg)	Zona de inhibición < 23 mm
	Y Ceftazidima (10 µg)	Zona de inhibición < 22 mm
	Cefpodoxima (10 µg)	Zona de inhibición < 21 mm

Posteriormente se realizaría una prueba de confirmación fenotípica mediante el test de disco combinado, el test de sinergia de doble disco (siendo el segundo disco de un inhibidor de betalactamasas), test de gradiente y microdilución. Finalmente la detección genotípica puede llevarse a cabo mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) o ADN microarray.

3.3 Carbapenemas

3.3.1 Importancia. Referencias de la normativa sanitaria internacional en la regulación del empleo de carbapenemas.

El meropenem y el imipenem son miembros de la familia de antibacterianos betalactámicos perteneciente a la clase de los carbapenémicos.^{47, 48} El imipenem es un derivado de la tienamicina.⁴⁸ Estos antibióticos presentan actividad bactericida in vitro frente a un amplio espectro de bacterias, entre ellas las enterobacterias productoras de BLEEs y de betalactamasas cromosómicas de tipo AmpC. Son antimicrobianos de importancia crítica en medicina humana..

No existen en la actualidad medicamentos veterinarios conteniendo carbapenemas autorizados en la UE para su empleo en animales. Los que se emplean en medicina humana (meropenem, imipenem y ertapenem) se hacen exclusivamente de forma inyectable y en pacientes hospitalizados con riesgo elevado.^{47, 48}

Las enterobacterias resistentes a carbapenemas suponen una grave amenaza para los sistemas sanitarios y sus pacientes, debido a la alta mortalidad asociada debido a la falta de alternativas terapéuticas en estas infecciones y al retraso en la administración de un tratamiento verdaderamente efectivo.⁷⁶

3.3.2. Mecanismos de acción

Poseen un mecanismo de acción similar al de las penicilinas al interferir en la última fase de la síntesis del peptidoglucano de la pared celular al unirse a una transpeptidasa (proteínas fijadoras de penicilinas) responsable de la producción de

enlaces cruzados entre las cadenas de péptidos confiriendo mayor rigidez a la pared celular. Son antibióticos altamente estables y resistentes a la degradación por acción de las penicilasas o las cefalosporinasas.^{47, 48}

3.3.3 Mecanismos de resistencia

Los mecanismos de resistencia son: alteraciones en la constitución de la membrana celular (disminuyendo la permeabilidad), alteración de las proteínas fijadoras de penicilina (PFP) y ocasionalmente producción de betalactamasas.³⁹

Los carbapenems son estables a la hidrólisis de la betalactamasas, incluso a las betalactamasas de espectro extendido y a diferencia de las nuevas cefalosporinas no son propensos a la inactivación por betalactamasas mutantes.³⁹ La resistencia por impermeabilidad es un problema en ciertas cepas de enterobacterias y *P. aeruginosa*. Las modificaciones de las PFP, que alteran la afinidad con el antibiótico, son un mecanismo importante de resistencia y tolerancia de las bacterias grampositivas.³⁹

Ciertas cepas de *P. aeruginosa* en raras ocasiones producen carbapenemasas que inactivan a las carbapenemas y también confieren resistencia a ceftazidima, cefoperazona y carbenicilina.³⁹ El imipenem es un potente inductor de cefalosporinasas cromosómicas, que son producidas por algunos bacilos gramnegativos sólo en presencia de antibióticos betalactámicos y capaces de hidrolizar una gran cantidad de agentes betalactámicos.³⁹ Pero imipenem no es típicamente hidrolizado por esas betalactamasas. Para el caso de *P. aeruginosa* se ha observado resistencia intratratamiento a imipenem, por emergencia de cepas productoras de ciertas betalactamasas. Debido a esta capacidad de inducir estas betalactamasas, el imipenem no debe ser combinado con otros betalactámicos.³⁹

El informe de EUCAST de directrices para la detección mecanismos de resistencia y resistencias específicas de importancia clínica o epidemiológica de diciembre de 2013 recoge entre los 7 grupos los Enterobacteriaceas productoras de carbapenemasas. Las carbapenemasas se definen como betalactamasas capaces de hidrolizar las penicilinas, en la mayoría de los casos las cefalosporinas, y en

varios grados los carbapenemes y monobactámicos (los últimos no son hidrolizados por metalobetalactamasas). El problema de diseminación de carbapenemasas empieza en Europa alrededor de la segunda mitad de los años 90 en países mediterráneos, principalmente en *P. aeruginosa*. Actualmente la carbapenemasa más frecuente en Europa está presente en *K. pneumoniae*. Otra carbapenemasa de importancia en Europa son las metalobetalactamasas de Nueva Delhi, de prevalencia alta en La India y en Oriente Medio y que en varias ocasiones han sido importadas a Europa. ³⁹ Las enzimas OXA-48 han causado brotes en varios países europeos. Las carbapenemasas preocupan porque confieren resistencia a virtualmente todos los betalactámicos y suelen ir en cepas que poseen varios mecanismos de resistencia a un amplio rango de antibióticos. ³⁹

La mayoría de carbapenemasas son enzimas codificadas en genes que viajan en transposones y plásmidos. ³⁹ Su nivel de expresión fenotípica es variable y difiere dependiendo de su asociación con otros mecanismos de resistencia como BLEEs o enzimas AmpC combinadas con permeabilidad disminuida debido a alteraciones en la regulación de las porinas. La mayoría de productores de carbapenemasas son resistentes a cefalosporinas de espectro extendido (oxymino cefalosporinas). ³⁹ Algunas carbapenemasas como las tipo OXA-48 parecen no conferir resistencia a cefalosporinas. Sin embargo algunas carbapenemasas presentan enzimas capaces de hidrolizar las cefalosporinas como CTX-Ms. Las carbapenemasas son de especial relevancia clínica cuando disminuyen la sensibilidad a carbapenemas de manera de manera que la concentración mínima inhibitoria queda por encima del punto de corte epidemiológico definido por EUCAST. ³⁹

Tabla 4. Puntos de corte clínicos y puntos de corte de detección para Enterobacteriaceas productoras de carbapenemasas (según metodología EUCAST)³⁹

Carbapenemas	CMI (mg/L)		Difusión en disco (mm) con discos con 10 µg	
	Punto de corte S/I	Punto de corte de detección	Punto de corte S/I	Punto de corte de detección
Meropenem	≤ 2	>0,12	≥ 22	<25
Imipenem	≤ 2	>1	≥ 22	<23
Ertapenem	≤ 0,5	>0,12	≥ 25	<23

Una vez se ha evidenciado una reducción en la sensibilidad a carbapenemas deben realizarse pruebas genotípicas para detección de carbapenemasas.

Capítulo 4: Determinación de la resistencia a antibióticos en infecciones hospitalarias en los países de la Unión Europea. Proyecto EARS-Net.⁴³

Los datos de resistencias de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* a fluoroquinolonas, C3G y carbapenemas en la Unión Europea fueron obtenidos de EARS-Net.

EARS-Net es la red pública europea de vigilancia de resistencia antimicrobiana más completa de acuerdo con el informe conjunto inter-agencias de análisis de consumo y resistencias de antimicrobianos (informe JIACRA).³⁶ EARS-Net está basada en una red de representantes de los diferentes países de la UE que recogen, procesan, cultivan, analizan y envían resultados de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana que provienen de diferentes centros participantes involucrados en este proyecto dentro de cada país. Los resultados son enviados cada año al ECDC - existe un protocolo de envío y de carga de resultados en las bases de datos TESSy del ECDC- y se originan de aproximadamente 900 laboratorios que dan servicio a más de 1.300 hospitales en toda Europa. EARS-Net recoge datos de los 30 países que componen la zona UE-EEA.⁴³

Las muestras que se toman para el análisis de la sensibilidad antimicrobiana están basadas exclusivamente en aislados obtenidos de sangre y fluido cerebroespinal de pacientes ingresados en hospitales. No se toman por tanto muestras no invasivas de otros tejidos donde puede existir infección (piel, pulmones, orina, articulaciones, etc.).⁴³ Cada muestra es recogida, procesada, cultivada y analizada una sola vez. Para la correcta identificación de las especies se emplearon en un 56 % de los casos instrumentos automatizados y en un 44 % de los casos métodos convencionales. La sensibilidad a antibióticos es determinada empleando métodos automáticos (52% de los casos), difusión en agar (41%), concentración mínima inhibitoria (6%) y tiras de gradiente u otros métodos combinados (1%). Tras ello según el resultado obtenido es clasificada como resistente (R), sensible (S) e intermedia (I) de acuerdo a los puntos de corte de susceptibilidad clínica (CSB).⁴³ Los puntos de corte están basados principalmente en los establecidos por el

Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) pero también en los establecidos por sistemas nacionales o el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI). Los resultados de las pruebas de sensibilidad incluyen información perteneciente al año, país, antibiótico, microorganismo, número total de muestras (N), muestras resistentes (R), muestras sensibles (S) y muestras intermedias (I).⁴³ Los valores recogidos en este trabajo se refieren concretamente a *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* que provienen de pacientes en los que se ha diagnosticado una infección por estos géneros bacterianos y una llegada del microorganismo invasivo a torrente circulatorio (septicemia) o líquido cefalorraquídeo. De estos especímenes se estudia en concreto su resistencia a los diferentes antibióticos de las familias estudiadas. Por un lado, las C3G cefotaxima, ceftriaxona o ceftazidima para *E. coli* y *K. pneumoniae*; y ceftazidima en *P. aeruginosa*. Por otro lado, las fluoroquinolonas ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina u ofloxacina en el caso de *E. coli* y de *Klebsiella pneumoniae* y de ciprofloxacina y levofloxacina en el caso de *P. aeruginosa*. Finalmente, las carbapenemas meropenem, imipenem o ertapenem en *E. coli* y *K. pneumoniae*; imipenem o meropenem para *P. aeruginosa*.⁴³

De forma conjunta a la determinación de la resistencia bacteriana por cada uno de los centros participantes se desarrolla por parte de EARS-Net una evaluación externa de la calidad de los tests de sensibilidad antimicrobiana que se han realizado.⁴³ Para ello se prepara un panel de 6 microorganismos, entre los que están *E. coli* y *K. pneumoniae*, en el que se determina por parte de los laboratorios de referencia de EARS-Net la sensibilidad a antibióticos siguiendo los métodos descritos y según los puntos de corte de EUCAST y de CLSI. Una vez liofilizado se envía a los laboratorios participantes en el proyecto EARS-Net y ellos determinan la sensibilidad de nuevo, de manera que se puede estudiar la concordancia de los resultados con los laboratorios de referencia. En el año 2014 se realizó en 905 centros de 30 países la evaluación externa de la calidad obteniéndose que para todas las resistencias antibióticas de aquellos microorganismos y antibióticos incluidos en este estudio la concordancia era superior al 97,6% (resultado más bajo obtenido para ofloxacina, siendo la de imipenem del 98,9% y la del resto de antibióticos superior al 99%).⁴³

Así pues, desde EARS-Net se está estudiando la resistencia a antibióticos en cada país a través de muestras analizadas en los hospitales de cada país, de forma que cada uno proporciona más centros (hospitales y/o laboratorios de análisis) o mayor número de muestras analizadas en función de su implicación en el proyecto EARS-Net (voluntad de participación, disponibilidad presupuestaria, etc.).⁴³ Los hospitales y laboratorios que participan en cada país no vienen definidos por un muestreo aleatorio. ⁴³ La principal razón radica en que los centros colaboradores necesitan formación especializada en los equipos de trabajo y capacidades tanto de equipamiento como de organización interna para llevar a cabo la toma de muestras, su análisis y su carga en la plataforma TESSy de EARS-Net donde se recogen los datos de cada una de las muestras analizadas, así como para realizar una evaluación externa de la calidad. ⁴³

El número de muestras a analizar viene determinado por la voluntad y posibilidad de cada país participante. No está determinado de forma central por EARS-Net en base a criterios de representatividad, ni por las resistencias observadas en años anteriores ni finalmente por la dimensión que tiene ese país o sus centros en relación al resto de los participantes. Por ello una determinación de la resistencia europea basada únicamente en obtener qué porcentaje de las muestras totales analizadas cada año en Europa han sido resistentes puede presentar sesgos ya que en primer lugar proporciona más importancia a aquellos países donde más muestras se han tomado, sin considerar aspectos que tienen relevancia como el número de pacientes atendidos en los mismos, el número total de plazas de los hospitales del país o a que población total dan cobertura. Ilustrando con un ejemplo en el estudio de la resistencia de *K. pneumoniae* a C3G el número de muestras analizado en Austria en el año 2015 fue de 1050, mientras que en el Reino Unido fue de 916. Dado que la dimensión de los países en el número de pacientes atendidos, número de hospitales o de plazas en los mismos es muy diferente siendo mucho mayor en Reino Unido que en Austria fundamentalmente por su mayor extensión y población se hace necesario a la hora de conocer la resistencia a antibióticos en el global de la UE dar al porcentaje de resistencias de cada país en cada año una importancia proporcional en relación a criterios

objetivos representativos de la dimensión de la capacidad sanitaria de cada país a la hora de obtener los datos globales de resistencia de la UE en cada año.

En este trabajo la prevalencia de cada país (R/N) y cada año para cada uno de los nueve pares microorganismos/antibióticos estudiados se ha calculado ponderándose ésta posteriormente por la media aritmética de población de cada país durante el periodo 2006-2015 o 2007-2015 para el caso de carbapenemas.

Capítulo 5: Legislación europea optimizando y restringiendo el uso de antibióticos. Procedimientos de arbitraje. Procedimiento de formación de las Decisiones de la Unión Europea. Consideración de los arbitrajes en antibióticos de uso en veterinaria.

La capacidad de las bacterias para resistir a la acción de los antibióticos ha aumentado de forma dramática en las últimas décadas. La resistencia a antibióticos está íntimamente ligada a un aumento en la prevalencia y en la gravedad de los cuadros clínicos de las infecciones bacterianas. Se ha demostrado que la resistencia a antibióticos es responsable directa del riesgo de fallecimiento en pacientes ingresados y de un aumento de los gastos hospitalarios derivados del tratamiento de las infecciones. Por todo ello la resistencia antimicrobiana constituye una grave amenaza a la medicina moderna ya que multitud de métodos de diagnóstico y actuaciones médicas necesarias para salvar la vida de los pacientes se sustentan en los antibióticos para mitigar el riesgo de padecer una infección.

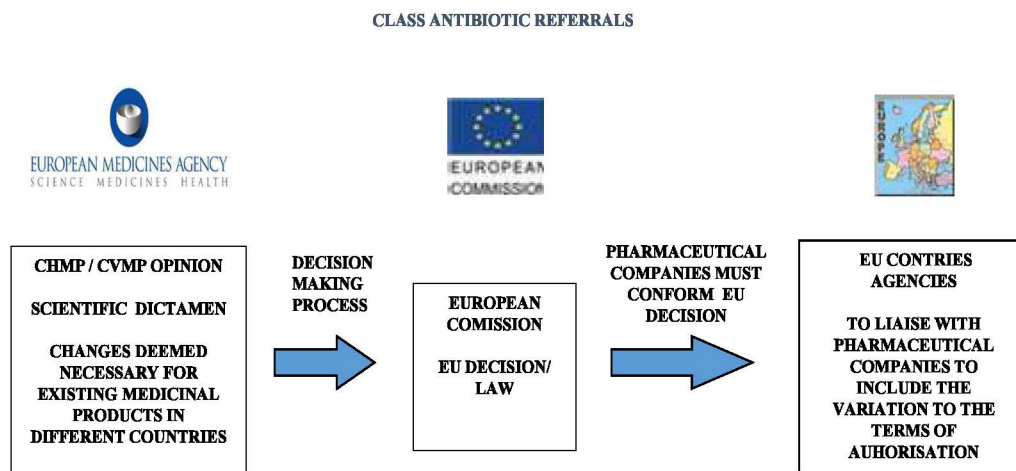
La lucha para combatir el incremento de las resistencias antimicrobianas ha sido establecida como una prioridad de los organismos internacionales encargados de la defensa de la salud, así como de las estrategias en política sanitaria de la Unión Europea.^{16-19, 63} El llegar a alcanzar un reto tan sumamente ambicioso será únicamente factible a partir de la aplicación de estrategias multidisciplinares coordinadas exhortando a médicos, veterinarios, investigadores, pacientes, ganaderos, políticos, legisladores y compañías farmacéuticas a trabajar estrechamente hacia objetivos plausibles y concretos teniendo en consideración los intereses de todas y cada una de las partes implicadas. Con esta motivación las instituciones implicadas de la Unión Europea han publicado en el Diario Oficial de la Unión Europea (DOCE) diversas normas de diferente índole y jerarquía, definiendo las estrategias, recomendaciones y prioridades de esta institución en la lucha contra la resistencia a los antibióticos. ^{16, 18, 19, 28, 29, 44 – 46, 48, 49 – 56, 62, 63}

El Plan de Acción de la Comisión Europea contra la creciente amenaza de la resistencia antimicrobiana se compone de un rango de medidas a tomar para mitigar el riesgo de exacerbación de resistencia a antimicrobianos en el ser humano derivado de un uso inapropiado de los antibióticos tanto en medicina humana como en medicina veterinaria.¹⁶ Como consecuencia directa de este mandato recogido en el plan, se ha desarrollado una batería de directrices de índole científica para las principales familias de antibióticos empleados en medicina humana y veterinaria. Estas directrices han sido elaboradas por instituciones comunitarias (Agencias de la Unión Europea) como son el Centro Europeo de Control de Enfermedades (ECDC),²⁷ con sede en Estocolmo; la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ubicada en Parma y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ubicada en Londres. Dichos órganos de descentralización de la Unión Europea destacan por aglutinar y especializarse en el conocimiento científico de aquellos asuntos (seguridad alimentaria, control de enfermedades y medicamentos) que por su carácter estratégico son de interés para toda la Unión Europea y trabajan en estrecha cooperación con las instituciones centralizadas de la Unión Europea como son el Consejo, Parlamento y Comisión Europea para el cumplimiento de sus funciones. Todos ellos tienen un papel destacado en la lucha con la resistencia antimicrobiana.

Más concretamente familias específicas de antibióticos han sido revisadas en profundidad por el Comité Científico de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y el Comité Científico de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) de la EMA a través de los procedimientos de arbitraje.¹²⁸ Dicha revisión ha perseguido reflejar el conocimiento científico más actual en las autorizaciones de comercialización de dichos medicamentos. El resultado final obtenido es la formulación de medidas legales de estricto obligado cumplimiento para asegurar un uso prudente de los medicamentos que están en el mercado y contienen los respectivos antibióticos como sustancia activa en su composición. 44- 62

A continuación, se abordan en detalle como los dictámenes de los órganos de evaluación científica de la EMA sobre medicamentos humanos y veterinarios (CHMP y CVMP) se convierten en legislación europea y como esta información es publicada.

Figura 1. Proceso de formación de decisiones de la UE y su implementación en cada país a partir de los dictámenes del CVMP y CHMP



La Comisión Europea publica regularmente en su página web información acerca de los arbitrajes de medicamentos humanos y veterinarios y de las Decisiones de la Unión Europea para la aplicación efectiva de sus dictámenes.^{44-62, 128} Los procedimientos de arbitraje concluyen con una opinión de un Comité Científico (CVMP y CHMP), recogiendo en su redacción la base legal para el arbitraje y las razones que justifican que este se lleve a cabo, datos en relación a los diferentes pruebas preclínicas y clínicas relacionadas con la seguridad y la eficacia de los antibióticos, evaluación científica de la información científica aportada y finalmente las conclusiones donde se recoge si a la luz de la documentación aportada es necesaria o no la modificación de las condiciones de autorización. Las modificaciones pueden implicar la restricción o la eliminación de la indicación de un antibiótico para una determinada especie de destino y un determinado microorganismo, una actualización de los puntos de corte clínicos adaptándolos a los establecidos en la actualidad en función de la autoridad de referencia (EUCAST o CLSI) o inclusión de advertencias o de recomendaciones de uso dadas la especial naturaleza de estos medicamentos. El estudio descrito en esta Tesis Doctoral se centrará tanto en cuando la medida regulatoria entró en vigor como en la naturaleza de la medida (ej. modificación de las indicaciones, cambio

de los puntos de corte clínicos, inclusión de precauciones específicas o de recomendaciones de uso) dado que queremos estudiar una potencial asociación en el tiempo de cambios de tendencia en los niveles de resistencia a antibiótico obtenidos a través de EARS-Net con la efectiva entrada en vigor de la legislación que implementa los arbitrajes.¹²⁸ La opinión en forma de dictamen de los grupos de evaluación científica (CVMP y CHMP) es convertida en una Decisión de la UE a través del procedimiento reglado para ello. Entre las fuentes del derecho de la Unión Europea y dentro de su jerarquía normativa las Decisiones son instrumentos legales disponibles para las Instituciones Europeas para la implementación efectiva de las políticas europeas.

Las Decisiones de la Unión Europea son actos de naturaleza vinculante que pueden resultar de aplicación general o tener un destinatario específico; y no pueden ser aplicados de forma incompleta, selectiva o parcial. Bajo el ámbito del arbitraje todos los titulares de las autorizaciones de comercialización tienen que incluir cuantos cambios sean necesarios en las condiciones de uso para cumplir estrictamente con el contenido de la Decisión.

El Art 34.3 de la Directiva 2001/83/EC y el artículo 38 de la directiva 2001/82/EC establecen que “Los Estados Miembros tienen que otorgar o revocar la autorización de comercialización, o modificar aquellos términos que sean necesarios para cumplir con la decisión en un plazo de 30 días tras su notificación...”.^{28, 29} De acuerdo con la directriz de regulación de las variaciones los titulares de las autorizaciones de comercialización tienen que enviar la correspondiente solicitud de variación clasificada como C.I.1. dentro de un plazo máximo de 30, 60 o 90 días en función de la naturaleza de la variación (1A, 1B o II).¹⁷ Considerando esta fecha límite para la implementación el cambio legal requerido (que puede no obstante extenderse debido a “paradas de reloj” , periodos de tiempo para que los titulares de las autorizaciones de comercialización presenten la información o respondan a las preguntas que les han sido formuladas) este trabajo relacionará los cambios de tendencia o escalones en los niveles de resistencia a antibióticos en la Unión Europea juzgados como significativos versando acerca de la posible asociación temporal que puede existir con las Decisiones que implementen arbitrajes acerca de una

familia de antibióticos que entren en vigor en un año en concreto estando vigentes en los años posteriores.

Dentro del ámbito de esta tesis doctoral se han incluido únicamente los arbitrajes de clase o de grupo porque son la únicas acciones que afectan a familias enteras de antibióticos, excluyéndose de forma intencionada los que no tienen este alcance (arbitrajes por razones de farmacovigilancia, de medicamentos pediátricos, los debidos a procedimientos de variaciones, los tratados exclusivamente en el grupo de coordinación de medicamentos de uso humano y veterinario (CMDv y CMDh) y los que no resueltos en esta instancia pasan a los grupos CVMP y CHMP).

Estos arbitrajes que afectan a familias de antibióticos se pueden dividir en 2 grupos. El primero de ellos tiene su origen en la necesidad de armonizar las condiciones de autorización de los medicamentos en la UE. Se inicia habitualmente a instancia de un Estado Miembro que detecta en el resumen de características del producto de los medicamentos diferencias importantes entre las autorizaciones de los países de la UE, principalmente indicaciones, posologías y también tiempos de espera y especies de destino en el caso de los medicamentos veterinarios etc. Puede originarse por diferentes razones. Una puede deberse a que el mismo medicamento haya sido autorizado por procedimiento nacional en diferentes países a lo largo del tiempo, con las divergencias y descritas. Otra posible razón sería atajar la posible disparidad existente entre un medicamento de referencia y sus medicamentos genéricos o los autorizados por cualquier otra solicitud de autorización resumida como por ejemplo el caso de los híbridos.

En general suelen resolverse con la eliminación de aquellas indicaciones que se considera que no están lo suficientemente sustentadas en base a los ensayos clínicos o documentación aportada por el titular de comercialización; cambiando la redacción de las indicaciones especialmente si estas son poco específicas de manera que se especifique el agente causal o las indicaciones sean más específicas, conforme a las directrices actuales. Una vez mejoradas las indicaciones, se especifica la posología para cada indicación y se examina la dosis a partir de los datos disponibles en la información proporcionada.

Frente a este tipo de arbitrajes se encontrarían un segundo grupo que se iniciaría por interés de la UE debido a preocupación acerca de la calidad, seguridad o eficacia de un medicamento o grupo de medicamentos que ya están en el mercado; añadiéndose en el caso de los medicamentos veterinarios como posibles causas de inicio la seguridad para el ser humano y para el medio ambiente. El ámbito de aplicación suele ser el de familias enteras de medicamentos, especificándose especie de destino, forma farmacéutica o vía de administración (ej. C3G que se emplean en especies animales productoras de alimentos).

La base legal de estos arbitrajes a estudio es el Art. 34 o 35 de la Dir. 2001/82/EC o el Art 30 o 31 de la Dir. 2001/83/CE.^{28, 29}

Aunque los datos de EARS-Net hacen referencia a niveles de resistencia en el ser humano los arbitrajes en grupos de medicamentos de uso veterinario deben considerarse a la hora de discutir razonadamente la posible conexión entre los cambios legislativos y las resistencias. Esta idea es consecuente con el principio de una sola salud defendido ante otras instituciones por la EMA. Los mismos grupos de antibióticos se emplean para tratar las infecciones en el ser humano y en los animales. Los mismos agentes causales de infecciones en los animales lo son en los animales, siendo estos reservorios los mismos.¹⁶³

El consumo de antibióticos en la UE en toneladas de sustancia activa es mucho mayor en especies animales productoras de alimentos que en el ser humano (un 234% mayor) para el total de antibióticos.³⁶ Sin embargo, para los tres grupos de antibióticos estudiados en esta tesis es mayor el consumo en el ser humano. En el caso de carbapenemas no existen medicamentos autorizados para su empleo en animales. Las cefalosporinas de primera y segunda generación consumidas en animales suponen un 4,1% de las consumidas en el ser humano; mientras que las de tercera y cuarta generación un 13,2%. En relación a las fluoroquinolonas este porcentaje es más elevado situándose en un 59,8%. Los valores absolutos pueden verse en la siguiente tabla.

Tabla 5. Consumo de antibióticos (Tm) por grupos en ser humano y en especies animales productoras de alimentos en la UE.³⁶

	1ª y 2ª generación cefalosporinas	3ª y 4ª generación cefalosporinas	Fluoroquinolonas	Monobactámicos y carbapenemas	Total antibióticos
Especies animales productoras de alimentos	7,3	13,3	136,3	-	7 982,0
Ser humano	178,3	101,0	227,7	8,5	3399,8

Los arbitrajes de familias de antibióticos en veterinaria contribuyen a una reducción y a un uso más prudente de éstos. Esto reduce la presión selectiva para la aparición y diseminación de resistencias. Además, ponen especial énfasis en la potencial transmisión de genes de resistencia entre animales y el ser humano a través de plásmidos.

Así pues, una vez que estas medidas regulatorias han sido puestas en práctica, pensamos que es necesario y razonable evaluar de forma retrospectiva la asociación de la entrada en vigor de las medidas optimizando la utilización de estas familias de antibióticos con el comportamiento de la evolución de la prevalencia de las resistencias antimicrobianas en tres de los principales géneros causantes de infecciones nosocomiales, que serán ortodoxamente analizado mediante el análisis de series temporales a través de la metodología Box-Jenkins, en el apartado de resultados y posteriormente discutidos.

objetivos y justificación

OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN

Los objetivos de este trabajo son:

1. Determinar la evolución de la resistencia a fluoroquinolonas C3G y carbapenemas en la Unión Europea en infecciones nosocomiales por *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.
2. Evaluar mediante un ANOVA de un factor de medidas repetidas las variaciones interanuales de las resistencias para poder cuantificar su magnitud y conocer cuáles son significativas o no.
3. Aplicar modelos econométricos estacionarios autoregresivos y de medias móviles integrados (SARIMA) que permitan modelizar la serie y la detección de cambios de tendencia, pulsos o saltos en la serie a través de intervenciones.^{35, 69, 118}
4. Exponer la legislación europea vinculante optimizando y restringiendo el empleo de C3G, fluoroquinolonas y carbapenemas en el ser humano y en los animales, estudiando la asociación entre la evolución de las resistencias y la entrada en vigor de dicha legislación.^{40 - 62}

Las razones que justifican este trabajo son:

- 4.100.000 pacientes adquieren una infección asociada a atención hospitalaria en la Unión Europea cada año. El número de muertes consecuencia directa de estas es de 37.000, si bien esta cifra se incrementaría en 110.000 muertes adicionales considerando infecciones que empeoran otros cuadros clínicos presentes en el paciente.³⁷
- El más reciente informe epidemiológico anual de resistencia a antibióticos e infecciones nosocomiales publicado por el ECDC en 2015 recoge que las infecciones por *E. coli* se constituyan como la primera causa de infecciones urinarias en UCIs en Europa. Asimismo, las infecciones por

P. aeruginosa son la primera causa de neumonías en UCIs en Europa.

Finalmente las infecciones por el genero *Klebsiella* se constituyen como la tercera, cuarta y quinta bacterias responsables de neumonías, bacteriemias e infecciones urinarias en las UCIs europeas. ³⁷

- *E. coli*, *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae* constituyen el primer, segundo y cuarto microorganismo causante de infecciones nosocomiales en España, con un 18,19%, un 8,92% y un 6,29% de los casos, según el informe Análisis EPINE-EPPS 2016 englobando 294 hospitales y 59.016 pacientes. ^{86, 124}
- C3G, fluoroquinolonas y carbapenemas son antibióticos reservados para aquellas condiciones en las que se espera que los antibióticos de primera elección no sean eficaces, antibióticos de uso hospitalario e incluso de último recurso para el tratamiento de estas infecciones. Según informe de la OMS de 2014 la resistencia de *K. pneumoniae* a C3G en Europa es amplia.⁴² Según nota de la OMS de septiembre de 2016 la resistencia de *K. pneumoniae* a los antibióticos carbapenémicos (último recurso) se ha propagado a todas las regiones del mundo. Asimismo, la resistencia de *Escherichia coli* a las fluoroquinolonas utilizadas en el tratamiento de las infecciones urinarias está muy generalizada. Un informe de la OMS de 2017 señala como prioridad crítica encontrar nuevos antibióticos para *P. aeruginosa* resistente a los carbapenémicos, cerrando el grupo de prioridad crítica varias enterobacteriáceas, como *Klebsiella* y *E. coli*. ⁹⁸
- Los datos de prevalencia de resistencias que se publican suelen mostrar los últimos años, pero no series históricas más amplias.
- Las estrategias de monitorización y vigilancia de las resistencias a antimicrobianos a nivel mundial, europeo y estatal contemplan la recogida de muestras y sus análisis para obtener resultados acerca de su prevalencia y conocer su evolución (ej. plan de acción mundial de resistencia a antimicrobianos de la OMS; proyecto EARS-Net del ECDC a nivel

europeo o plan nacional de resistencia a antimicrobianos de la AEMPS).

43,37

No obstante, no han llegado a proponer cuales deben ser las pruebas estadísticas de referencia que deberían seguirse para poder evaluar de forma objetiva y armonizada la tendencia que siguen las resistencias y comparar los resultados de las diferentes bases de datos existentes. Por ello se proponen en este trabajo una metodología para este fin, basada en la obtención de una media ponderada en función de la población del territorio a estudiar y la metodología Box-Jenkins de análisis de series temporales mediante modelos SARIMA para modelizar su tendencia y estudiar qué cambios de tendencia (ralentizaciones o inversiones) y escalones en la serie histórica han resultado significativos.

- Es necesario valorar el trabajo coordinado que desde las instituciones comunitarias destacando la Agencia Europea del Medicamento y Agencias Nacionales y el Centro Europeo de Control de enfermedades se está realizando para luchar contra las resistencias antibióticas. Dado que no hay ningún trabajo publicado que relacione las resistencias antimicrobianas con la legislación restringiendo y optimizando su utilización en medicina humana y veterinaria parece oportuno incluir en esta tesis una discusión conjunta.

OBJECTIVES AND JUSTIFICATION

The objectives of this work are:

1. To expound figures of the evolution of EU resistance to fluoroquinolones, 3GC and carbapenemems in nosocomial infections caused by *E. coli*, *K. pneumonia* and *P. aeruginosa*.
2. To assess with a one way ANOVA inter-annual resistance variations in order to quantify their magnitude and to get to know the ones judged as with significance.
3. To carry out a temporal series analysis throughout autoregressive stationary econometric models (SARIMA) allowing data series modelling and showing tendency changes, steps and peaks detection trough interventions. 35, 69, 118
4. To present EU legislation into force optimising and restricting use of third generation cephalosporins, fluoroquinolones and cabapenemems in human being and animals, studying association between the evolution of resistance prevalence and entry into force of EU legislation. 40 - 62

The reasons justifying this work are:

- 4,100,000 patients contract an infection linked to hospital care in the EU each year. The number of deaths directly linked with these infections is 37,000. However, the figure can increase to 110,000 additional deaths by considering those infections that aggravate concomitant symptoms which already were present in the patient.
- The most recent annual report regarding nosocomial infections and antimicrobial resistance published by ECDC

in 2015 showed *E. coli* as main agent responsible for urinary infections in ICU in European ICUs. In addition, *P. aeruginosa* is the first agent responsible of pneumonia in European ICUs. Finally, *Klebsiella* spp. infections are the third, fourth and fifth responsible for pneumonia, bacteriemia and urinary infections in European ICUs.³⁷

- *E. coli*, *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae* constitute the first, second and fourth microorganisms responsible of nosocomial infections in Spain, causing the 18.19%, 8.92% and 6.29% of all cases, according to EPINE-EPPS 2016 comprehending 294 hospitals and 59,016 patients.⁸⁶⁻¹²⁴
- 3GC, fluoroquinolones and carbapenems are antibiotic reserved for those conditions for which poor efficacy of broad spectrum antibiotics is observed or expected, antibiotics reserved for hospital use or even last resource antibiotic for certain cases. WHO report dated in 2014 states a wide *K. pneumoniae* resistance to 3GC in Europe.⁴² According to WHO note dated in September 2016 *K. pneumoniae* resistance to carbapenems (last resource) have widespread to all regions of the world. Moreover, *E. coli* resistance to fluoroquinolones used in urinary tract infections has also spread. WHO report dated in 2017 emphasizes a critical priority to seek new antibiotics for *P. aeruginosa* resistant to carbapenems, closing the group with this critical priority several Enterobactriaceas, as *Klebsiella* and *E. coli*.⁹⁸
- Resistance prevalence data available usually show last year figures, but certainly lack wider historic datasets.
- Global, EU and national antimicrobial resistance surveillance and monitoring strategies consider samples

- collect and analysis to obtain results regarding antimicrobial prevalence and evolution (WHO antimicrobial resistance plan, EARS-Net project of ECDC at a European Level or National Spanish Plan to tackle antimicrobial resistance leaded by the AEMPS). ^{43,37}

However, they lack a proposal of statistic tests that could serve as a reference in order to impartially and in a harmonized approach assess prevalence resistance tendencies letting comparison of existing databases. Aiming that a methodology is here proposed. Methodology consists in obtaining a weighted mean based in each territory population and Box-Jenkins method to study temporal series trough SARIMA models in order to model antimicrobial resistance observed and to detect tendency changes (slow down and inversions) or steps with statistic relevance.

- It is necessary to give value to the work developed by European institutions emphasizing the European Medicines Agency and National Agencies together with the European Centre for Diseases Control fighting antibiotic resistance. Given that there is no a paper published relating hospital antimicrobial resistance data with legislation restricting and optimising its use in veterinary and in human medicine it seems appropriate to include in this thesis a joint discussion.

material y
métodos

1. Número de muestras analizadas

A) El total de muestras obtenidas para su posterior análisis en cada uno de los países difieren considerablemente. Se incluye en estas tablas la media, desviación típica y coeficiente de variación (%) de las muestras analizadas en cada país en cada año en comparación al total de muestras estudiadas en los 25 - 27 países incluidos en el estudio. El número de muestras tomadas en cada país y su importancia relativa sobre el total de muestras tomadas no guarda relación con la población de cada país ni con la prevalencia de las resistencias en el mismo ni con la magnitud de su sistema sanitario (número de hospitales, hospitalizaciones, número de camas, número de intervenciones o por ejemplo el número de infecciones hospitalarias que en él se diagnostican). Este hecho hace preciso otorgar a cada prevalencia de cada país una importancia relativa para poder obtener un dato de prevalencia europea (media ponderada obtenida a partir de un factor de ponderación). Ya que los datos de prevalencia se tienen por año y país el factor de elevación ha de estar disponible también por año y por país de la Unión Europea. En nuestro caso el dato elegido como factor de ponderación es la relación entre la población de cada país en cada año en relación a la suma de la población de todos los países en los que se han recogido y analizado muestras en un año determinado. Se trata de un dato objetivo y oficial, disponible para cada año de la serie histórica estudiado, con una escasa variación esperada y comprobada en el periodo estudiado y directamente proporcional a los potenciales pacientes atendidos en los hospitales de cada territorio.

B) El número total de muestras recogidas en los países analizados crece cada año de forma incesante en comparación a las tomadas en el año anterior,

Este dato da idea de la importancia creciente del proyecto EARS y de su consolidación.⁴³

El hecho de que cada año aumenten las muestras analizadas refuerza la precisión de la demostración de la diseminación de las resistencias. No obstante, se observan diferencias entre las series en el número de muestras tomadas. Así el

número de muestras de *E. coli* tomadas es mucho mayor que el de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* para cualquiera de las series estudiadas; y el de *K. pneumoniae* superior al de *P. aeruginosa*. Una de las razones que explica esta diferencia en las muestras tomadas a favor de *E. coli* es que se trata de la bacteria más veces diagnosticada en infecciones nosocomiales. Así, en 2015 para cualquiera de las resistencias aquí estudiadas en *E. coli* el número de muestras tomadas en los 27 países considerados fue superior a 80.000, siendo este número más del doble de las muestras analizadas en 2006 o 2007 en cualquiera de los casos; en el caso de *K. pneumoniae* las muestras tomadas en 2015 (entre 20.000 y 21.000, cuatro veces menos que para *E. coli*) suponen al menos 2,7 veces más las muestras tomadas en 2006.

Finalmente, para *P. aeruginosa* se analizaron 10.000 muestras en 2015, siendo este número cercano al doble de las tomadas en 2006-2007 y constituyendo en nuestro estudio el caso con menor número de muestras analizadas en la serie y menor incremento en relación al primer año considerado.

Se presentan en las siguientes tablas el nº total de muestras tomadas en cada año para cada microorganismo/clase de antibiótico, su diferencia en términos absolutos con el año anterior y finalmente la relación de las muestras tomadas en cada año con las del año anterior y en el primer año de estudio.

Tabla 6. Relación entre número de la serie y pares microorganismo / clase de antibiótico en las siguientes tablas

Nº	FAMILIA ANTIBIOTICOS / MICROORGANISMOS
1	Fluoroquinolonas - <i>E. coli</i>
2	Fluoroquinolonas- <i>K. pneumoniae</i>
3	Fluoroquinolonas - <i>P. aeruginosa</i>
4	Cefalosporinas de 3ª generación - <i>E. coli</i>
5	Cefalosporinas de 3ª generación - <i>K. pneumoniae</i>
6	Cefalosporinas de 3ª generación - <i>P. aeruginosa</i>
7	Carbapenemas - <i>E. coli</i>
8	Carbapenemas - <i>K. pneumoniae</i>
9	Carbapenemas - <i>P. aeruginosa</i>

Tabla 7. Total de muestras por año para cada microorg. / clase de antibiótico

Nº	PAISES	2.006	2.007	2.008	2.009	2.010	2.011	2.012	2.013	2.014	2.015
1	27	35.849	39.128	40.558	46.570	53.771	59.060	64.717	71.113	76.773	82.417
2	26	7.430	8.559	9.278	10.976	12.853	13.665	14.749	15.830	17.900	20.229
3	25	5.440	6.225	6.438	7.465	7.974	8.248	9.144	9.850	10.091	11.054
4	27	35.139	37.491	40.395	45.603	52.983	57.472	63.752	69.703	76.589	81.885
5	26	7.287	8.225	9.233	10.842	12.788	13.270	14.481	15.575	17.878	20.192
6	25	5.471	6.093	6.373	7.191	7.645	8.045	8.972	9.700	9.965	10.814
7	26	-	30.781	35.080	42.042	50.302	56.310	62.703	70.634	77.123	81.554
8	26	-	6.450	8.477	10.487	12.550	13.801	15.079	16.547	18.370	20.505
9	27	-	6.665	7.027	8.011	8.657	9.172	9.904	10.870	10.963	11.914

Tabla 8. Incremento anual del nº de muestras para cada serie de microorg. / clase de antibiótico

Nº	PAISES	2.006	2.007	2.008	2.009	2.010	2.011	2.012	2.013	2.014	2.015
1	27	-	3.279	1.430	6.012	7.201	5.289	5.657	6.396	5.660	5.644
2	26	-	1.129	719	1.698	1.877	812	1.084	1.081	2.070	2.329
3	25	-	785	213	1.027	509	274	896	706	241	963
4	27	-	2.352	2.904	5.208	7.380	4.489	6.280	5.951	6.886	5.296
5	26	-	938	1.008	1.609	1.946	482	1.211	1.094	2.303	2.314
6	25	-	622	280	818	454	400	927	728	265	849
7	26	-	-	4.299	6.962	8.260	6.008	6.393	7.931	6.489	4.431
8	26	-	-	2.027	2.010	2.063	1.251	1.278	1.468	1.823	2.135
9	27	-	-	362	984	646	515	732	966	93	951

Tabla 9. Relación con el nº de muestras tomadas el año anterior para cada serie de microorg. / clase de antibiótico

Nº	PAISES	2.006	2.007	2.008	2.009	2.010	2.011	2.012	2.013	2.014	2.015
1	27	-	1,09	1,04	1,15	1,15	1,10	1,10	1,10	1,08	1,07
2	26	-	1,15	1,08	1,18	1,17	1,06	1,08	1,07	1,13	1,13
3	25	-	1,14	1,03	1,16	1,07	1,03	1,11	1,08	1,02	1,10
4	27	-	1,07	1,08	1,13	1,16	1,08	1,11	1,09	1,10	1,07
5	26	-	1,13	1,12	1,17	1,18	1,04	1,09	1,08	1,15	1,13
6	25	-	1,11	1,05	1,13	1,06	1,05	1,12	1,08	1,03	1,09
7	26	-	-	1,14	1,20	1,20	1,12	1,11	1,13	1,09	1,06
8	26	-	-	1,31	1,24	1,20	1,10	1,09	1,10	1,11	1,12
9	27	-	-	1,05	1,14	1,08	1,06	1,08	1,10	1,01	1,09

Tabla 10. Relación con el nº de muestras tomadas el primer año de estudio para cada serie de microorg. / clase de antibiótico

Nº	PAISES	2.006	2.007	2.008	2.009	2.010	2.011	2.012	2.013	2.014	2.015
1	27	1,00	1,09	1,13	1,30	1,50	1,65	1,81	1,98	2,14	2,30
2	26	1,00	1,15	1,25	1,48	1,73	1,84	1,99	2,13	2,41	2,72
3	25	1,00	1,14	1,18	1,37	1,47	1,52	1,68	1,81	1,85	2,03
4	27	1,00	1,07	1,15	1,30	1,51	1,64	1,81	1,98	2,18	2,33
5	26	1,00	1,13	1,27	1,49	1,75	1,82	1,99	2,14	2,45	2,77
6	25	1,00	1,11	1,16	1,31	1,40	1,47	1,64	1,77	1,82	1,98
7	26	-	1,00	1,14	1,37	1,63	1,83	2,04	2,29	2,51	2,65
8	26	-	1,00	1,31	1,63	1,95	2,14	2,34	2,57	2,85	3,18
9	27	-	1,00	1,05	1,20	1,30	1,38	1,49	1,63	1,64	1,79

2. Ponderación de la resistencia en función de la población de los países de la Unión Europea

La población de cada país es un dato objetivo, que está disponible para cada año de la serie histórica, que presenta escasas variaciones a lo largo de la serie histórica estudiada, que tiene relación directa con la capacidad sanitaria de cada país en cuanto a número de hospitales, plazas de los mismos y pacientes atendidos. El empleo de la población de cada país como factor de ponderación proporcionara pesos muy diferentes a los diferentes países participantes. Así, por poner un ejemplo siendo la población de Malta de en torno a 300.000 habitantes y la de Alemania de 82 millones de habitantes una ponderación por la población dará al porcentaje de resistencias en Alemania una importancia 250 veces mayor que la de Malta. Así pues una media ponderada por la población tendrá asociada de forma inherente una importante dispersión, debida no tanto a la propia variación de las resistencias en cada país estudiado sino a la propia dispersión de los factores de ponderación empleados.

Los datos de la población anual de cada estado miembro de la UE-EEA se obtuvieron de la base de datos de la Oficina Estadística de la Unión Europea (EUROSTAT). El hecho de ponderar la prevalencia de resistencia obtenida en cada país por su población media durante el periodo de estudio nos permite obtener la prevalencia de resistencia a cada par microorganismos/antibiótico

estudiado en la UE en cada año estudiado. Todos los datos empleados en la elaboración de este trabajo pueden encontrarse en las tablas suplementarias y también en la página web del proyecto EARS-Net y de EUROSTAT. Estas son accesibles y sus datos y referencias están disponibles para el público en general.

Aunque 30 países de la Unión Europea están actualmente participando en el proyecto EARS-Net no todos ellos empezaron su participación al mismo tiempo y no todos ellos envían resultados para todos los microorganismos/antibióticos que se recogen en esta base de datos. No obstante, el número de países participantes se ha incrementado de forma incesante cada año. Los datos de los años 1999 y 2000 fueron rápidamente descartados dado que muy pocos países enviaron resultados y por tanto no era posible a la luz de los mismos poder sacar conclusiones a nivel europeo. A la hora de fijar la serie histórica para nuestro estudio hemos tenido que hacer un balance entre contar con los registros más antiguos posibles, especialmente para poder tener una idea de posible evolución de las resistencias, con una cobertura de población europea lo más amplia posible.

Además, ya que los valores de resistencia varían para cada uno de los países era de vital importancia seleccionar aquellos países que habían contribuido ininterrumpidamente y sin excepción durante el periodo de estudio seleccionado y descartar los datos de aquellos países en los que no se cumplieran estas condiciones. Tomando datos desde 2006 y 2007 en adelante proporciona valores de 9 o 10 años, incluyendo los más actuales disponibles, salvaguardando una óptima representación de los países incluidos (entre 25 y 27 países incluidos en función del par escogido) y de la población europea (entre un 93 y un 97% del total de la población de la zona UE-EEA). Una cobertura tan amplia de la población europea refuerza la posibilidad de extraer conclusiones de nuestro modelo, considerando que este está basado en una ponderación efectiva de la prevalencia de la resistencia bacteriana por la población de cada estado miembro participante. Además, esta ponderación por la población de cada país hace posible evaluar la prevalencia de la resistencia a lo largo de toda la Unión Europea. Los datos anuales de resistencias considerados para cada familia de antibióticos y microorganismo, junto con el número de países de seleccionados y la población europea que representan puede verse en la siguiente tabla:

Tabla 11. Años estudiados, países incluidos y cobertura de población europea para cada serie

Nº	FAMILIA DE ANTIBIOTICOS	MICROORGANISMOS	DATOS ANUALES	Nº PAISES	Cobertura Población Europea
1	C3G	<i>Escherichia coli</i>	2006 - 2015	27	96,20%
2	C3G	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2006 - 2015	26	94,04%
3	C3G	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2006 - 2015	25	93,01%
4	Fluoroquinolonas	<i>Escherichia coli</i>	2006 - 2015	27	96,24%
5	Fluoroquinolonas	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2006 - 2015	26	94,10%
6	Fluoroquinolonas	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2006 - 2015	25	93,01%
7	Carbapenemas	<i>Escherichia coli</i>	2007 - 2015	26	95,88%
8	Carbapenemas	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2007 - 2015	26	95,88%
9	Carbapenemas	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2007 - 2015	27	95,94%

Los datos de resistencia de países excluidos y la razón de la exclusión pueden verse en la siguiente tabla:

Tabla 12. Países excluidos y razón de la exclusión para cada serie

Nº	Países Excluidos/Razón
1	Croacia (no hay datos hasta 2010), Eslovaquia (no hay datos desde 2006 a 2010), Suecia (valor atípico en 2009)
2	Bélgica (no hay datos en 2006 y 2007), Croacia (no hay datos hasta 2010), Eslovaquia (no hay datos hasta 2011), Suecia (valor atípico en 2009)
3	Bélgica (no hay datos en 2006 y 2007), Croacia (no hay dato en 2009), Dinamarca (no hay dato en 2006) Eslovaquia (no hay datos hasta 2011), Suecia (no hay dato en 2009)
4	Croacia (no hay datos hasta 2010), Eslovaquia (no hay datos desde 2006 a 2010), Suecia (valor atípico en 2009)
5	Bélgica (no hay datos hasta 2009), Croacia (no hay datos hasta 2010), Eslovaquia (no hay datos hasta 2011), Suecia (valor atípico en 2009)
6	Bélgica (no hay datos hasta 2009), Croacia (no hay dato hasta 2010), Dinamarca (no hay dato en 2006) Eslovaquia (no hay datos hasta 2011), Suecia (no hay dato en 2009)
7	Bélgica y Croacia (no hay datos hasta 2010), Islandia (no hay dato en 2011 y 2012), Eslovaquia (no hay dato de 2006 a 2010)
8	Bélgica (no hay dato hasta 2009), Croacia (no hay datos hasta 2010), Islandia (no hay dato de 2011 a 2014), Eslovaquia (no hay dato de 2006 a 2010)
9	Bélgica (no hay dato hasta 2009), Croacia (no hay datos hasta 2010) y Eslovaquia (no hay dato hasta 2011)

La población se ha manteniendo constante en los 27 países de la Unión Europea, como puede apreciarse por los bajos coeficientes de variación en términos generales. Los valores más altos de coeficiente de variación observados son del 5%. La tabla recoge que porcentaje representa la población de cada uno de los 27 países incluidos en este estudio sobre el total de los mismos, presentándose el valor medio de este porcentaje en los diez años del estudio (2006 – 2015), la desviación estándar. En general los valores más elevados se observan en países no

excesivamente poblados, más sensibles a cambios migratorios en términos absolutos. El hecho de que la población sea un valor estable en el tiempo tanto en cada país como en el total de los 27 países estudiados es positivo para el estudio. La contribución al valor de la resistencia europea está condicionado no solo por sus niveles de resistencia sino también por su población, variable por la cual ponderamos. Así pues, valores estables de población a lo largo del estudio permiten además de dar más peso a aquellos países más poblados que las variaciones en la aportación a los niveles de resistencia europea de cada país en cada año varíen fundamentalmente si es que varían los niveles de resistencia y únicamente debido a este hecho.

La media del porcentaje de muestras tomadas en cada país en relación al total de muestras tomadas cada año en los países estudiados y de población presente en cada país en relación al conjunto de la población en los países estudiados puede observarse en el material suplementario.

3. Obtención de medias ponderadas

Los valores de media ponderada en función de la población para cada año en la UE se presentan en el apartado “Resultados” junto con los intervalos de confianza al 95% bastante amplios, debidos a la enorme variabilidad de los 25 – 27 valores de resistencia una vez ponderados por la población que forman el dato de media ponderada de cada año. Los pesos de ponderación son muy variables: así el peso de Malta o Islandia con una población de en torno a 300.000 habitantes será del orden de 240 veces relativamente menos importante que el de Alemania cuya población gira en torno a los 82 millones de habitantes. Este hecho genera valores diferentes de contribución a la media ponderada de cada año muy diferentes para estos dos países, aunque la prevalencia de la resistencia a antibióticos pueda no diferir en ambos territorios. La amplitud del intervalo de confianza es en todos los casos mayor que la media aritmética obtenida.

El resto de los datos empleados en la elaboración de este trabajo pueden encontrarse en las tablas suplementarias y también en la página web del proyecto

EARS-Net y de EUROSTAT. Estas son accesibles y sus datos y referencias están disponibles para el público en general.

Los datos fueron intencionalmente agrupados por años para toda la Unión Europea, porque, aunque los valores de prevalencia de la resistencia son dispares en los diferentes países se quería conocer la prevalencia de la resistencia en la Unión Europea en su conjunto. Posteriormente en el apartado “Discusión” se expondrán las medidas legales regulatorias restringiendo y optimizando el uso de antibióticos. Éstas son implementadas de forma simultánea y en bloque en toda la UE+EEA.

La prevalencia de resistencia en la Unión Europea será calculada por la suma de cada prevalencia en cada país (muestras resistentes país en un año / total muestras analizadas ese año) ponderada por la media de la población de cada país en ese periodo en relación al total de la población de los países que han formado parte de este estudio en este periodo de tiempo.

4. ANOVA de un factor de medidas repetidas para dirimir si las variaciones interanuales son significativas o no y en qué años

A continuación, se realizó una prueba de análisis de la varianza (ANOVA) de un factor de medidas repetidas con el objeto de identificar si la variación interanual de la prevalencia de la Unión Europea era estadísticamente significativa en cada uno de los periodos para los cuales se recogieron datos.

Un análisis de la varianza (ANOVA) de un factor de medidas repetidas nos permitirá dirimir en primer lugar si las variaciones interanuales a lo largo de la serie considerando la dispersión de la misma son significativas en su conjunto; y posteriormente mediante las pruebas de contraste del mismo qué variaciones interanuales son significativas indicándonos también la magnitud de esa variación

Se trata de un diseño de un factor (el tiempo en años), con 9 o 10 niveles (2006 a 2015 serían 10 niveles; 2007 a 2015 serían 9 niveles) con entre 25 y 27 sujetos

participantes (los países de la Unión europea) - y una variable dependiente: la prevalencia de resistencia.

Los datos que permite analizar este modelo son los procedentes de un diseño con un solo grupo de sujetos y un único factor cuyos niveles se aplican a todos los sujetos. Las distintas medidas, tantas como niveles tiene el factor, se toman sobre los mismos sujetos. Por eso el nombre de ANOVA de un factor de medidas repetidas.

En todas las 9 series estudiados un ANOVA de un factor de medidas repetidas con una corrección de Greenhouse-Geisser determinó si las diferencias en las resistencias interanuales en la UE entre los años estudiados eran significativas o no.

La elevada dispersión de los datos tendrá influencia en esta prueba al dirimir si las diferencias en las resistencias interanuales en la UE en los años estudiados con un nivel de significación del 0,05% son o no significativas a la luz de las 9 o 10 medidas obtenidas.

Únicamente un resumen de la prueba de efecto dentro de sujetos haciendo referencia a la corrección de Greenhouse-Geisser y de las pruebas de contraste dentro de sujetos del ANOVA de un factor de medidas repetidas que proporciona el paquete estadístico como prueba necesaria para dirimir tal hecho se muestra en este trabajo en la parte de resultados. En la información suplementaria figuran las tablas completas de salida de SPSS® de las pruebas de contraste dentro de sujetos del ANOVA de un factor de medidas repetidas.

En aquellos casos donde la variación interanual de la serie ha sido juzgada como no significativa es necesario aplicar la corrección o ajuste de Bonferroni sobre el p valor obtenido en las pruebas de contraste dentro de sujetos del ANOVA para determinar si las variaciones interanuales son significativas o no.

El empleo de ANOVA para conocer donde se sitúan las variaciones más destacables tiene limitaciones. La existencia de una elevada dispersión (inherente

en nuestro estudio a los factores de ponderación con independencia de la que pueda existir en algunas series, como señalan los coeficientes de variación) tiene influencia en la consideración por parte de esta prueba de variaciones interanuales como no significativas. Además, únicamente compara las prevalencias de las resistencias entre dos años para juzgar estadísticamente si la variación entre esos años es significativa. Asimismo, no es útil para definir tendencias ni por tanto para buscar cambios en las mismas. Así, como se podrá ver luego en los resultados, en 7 de las 9 series las diferencias interanuales resultaron no significativas, si bien en otras dos los valores *p* de las series están cerca de ser significativas (valores entre 0,1 y 0,05). Dicho de otra forma, existen variaciones juzgadas como significativas en solo 2 de las 9 series, (C3G / *E. coli* y fluoroquinolonas / *K. pneumoniae*.), todas ellas ascendentes. Las subidas de resistencias interanuales consideradas como significativas se restringen a uno o dos casos de los 9 que constituyen las variaciones interanuales estudiadas.

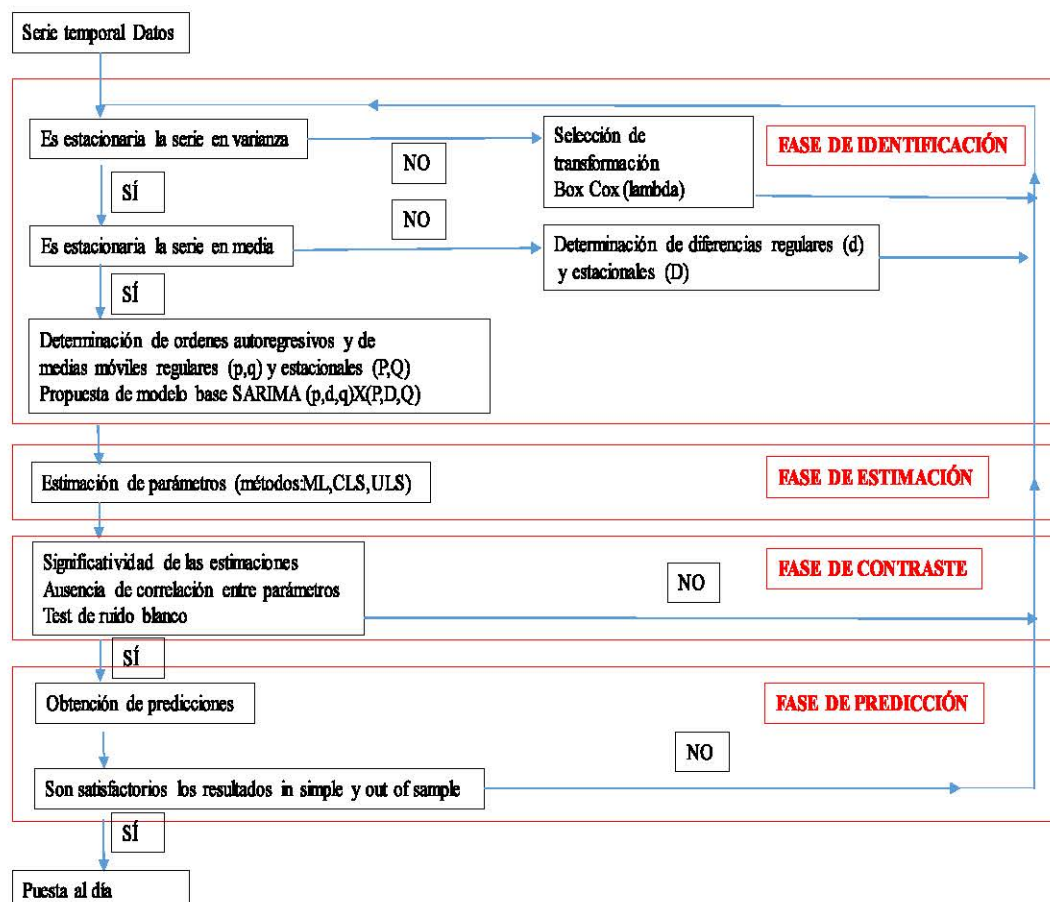
Ejemplificando estas limitaciones descritas la resistencia bacteriana de *K. pneumoniae* a fluoroquinolonas se ha multiplicado por dos desde el año 2007 al 2013, pasando del 15% al 30% de las muestras estudiadas. Sin embargo, la prueba de contraste dentro de sujetos únicamente nos ha señalado como significativa una variación de las nueve estudiadas, y no es capaz de indicarnos la tendencia creciente existente en dichos años ni la posible estabilización observada en los siguientes 2014 y 2015.

Por ello para cumplir con los objetivos de esta tesis doctoral es necesario completar este estudio con un análisis de las series temporales que nos permita conocer las tendencias de las mismas y sus posibles cambios a través de intervenciones. La discusión posterior de los resultados no profundizará por tanto en el test ANOVA dada su limitación para alcanzar los principales objetivos del estudio y será mucho más extensa en los resultados obtenidos en la modelización de las series temporales y la detección de cambios de tendencia que se explica a continuación.

5. Modelización de series temporales y detección de cambios de tendencia, pulsos o saltos de nivel a través de series estadísticas deterministas (intervenciones) empleando un modelo econométrico estacionario autoregresivo y de medias móviles integrado (SARIMA). 35, 69, 118

Finalmente se realizó un análisis de las series temporales utilizando modelos econométricos estacionarios autoregresivos y de medias móviles integrados (SARIMA) que permiten modelizar la serie y la detección de cambios de tendencia, pulsos o saltos de nivel en la serie a través de intervenciones, así como realizar previsiones de las resistencias a corto plazo una vez configurado el modelo con las intervenciones significativas. El modelo seguiría el siguiente esquema:

Figura 2. Fases de la metodología Box-Jenkins. 69



Para ajustar las series temporales de datos de resistencias antibióticas se va a seguir la metodología de Box-Jenkins ajustando un modelo SARIMA a la serie en cuestión. Como base teórica, el método de Box-Jenkins consiste en varias fases que se resumen en la identificación del modelo SARIMA adecuado para la serie (análisis de estacionariedad e identificación efectiva del modelo asociándolo a la estructura ARIMA apropiada), estimación del modelo previamente identificado (cálculo de los estimadores del modelo y residuales), contraste del modelo, y predicción y validación (cálculo de los estadísticos para evaluar la calidad predictiva).⁶⁹

Por tanto, para poder aplicar la metodología Box-Jenkins y ajustar un modelo SARIMA a la serie, ésta debe ser estacionaria. Es decir, debe ser estacionaria en varianza (varianza homocedástica), en media y en covarianzas. Toda la teoría de Box Jenkins para series temporales se basa en estas hipótesis. Para todas las 9 series que hemos estudiado hemos comprobado que la serie es estacionaria

En esta primera fase de identificación, para contrastar si hay homocedasticidad (estacionariedad en varianza) y en caso de no haberla encontrar la transformación Box-Cox adecuada, se acude al método de gráfico rango-media. En este método usamos una gráfica (en concreto, la de la recta de regresión) que enfrente una medida de localización (media) con una medida de dispersión (desviación típica) por grupos de datos, para ver si hay relación cambiante de la desviación típica en función de la media. En este caso, los grupos han sido de 2 datos, excepto en las series de resistencia a carbapenemas donde los grupos han sido de 3 datos. Así, en cada grupo se calcula la media y la desviación típica de los datos. Comprobamos si la desviación estándar depende de la media a través de la siguiente regresión simple

$$\log(std) = \beta_0 + \beta_1 \log(media) + \varepsilon$$

Si el coeficiente β_1 resulta no significativo en el ajuste, entonces la desviación estándar de los datos no depende de la media y por tanto, es homocedástica. Si fuese significativo, la varianza no sería homocedástica y habría que buscar la

transformación de tipo Box-Cox adecuada que consiguiese varianza homocedástica. En nuestro estudio no ha sido necesario transformar ninguna serie pues todas eran homocedásticas.

Para conseguir estacionariedad en media lo más aconsejable es diferenciar en la fase de estimación si vemos que algún parámetro estimado de la parte autorregresiva se acerca peligrosamente a 1 (pues así eliminamos las raíces unitarias en la parte AR al ajustar la serie). Así, la estacionariedad en media se comprueba y solventa en el propio ajuste del modelo.

En la práctica, si ya hemos diferenciado o no necesitamos diferenciar entonces se suele cumplir que la serie es estacionaria en covarianzas. Es decir, en la práctica se suele cumplir que si la serie es estacionaria en media entonces también es estacionaria en covarianzas.

Una vez comprobado esto hemos realizado el ajuste de las nueve series mediante los gráficos de función de autocorrelación simple (f.a.s.) y función de autocorrelación parcial (f.a.p.).

Esta fase de identificación sugiere que el modelo adecuado para todas ellas (salvo para la serie C3G / *E. coli* , que sigue un SARIMA (1,0,0)x(0,0,0)), es un SARIMA(0,1,0)x(0,0,0) con constante significativa en algunos casos, es decir, tan sólo es necesario realizar una diferenciación regular ($d=1$). Al ser los datos de todas las series anuales, éstas no tienen estacionalidad s y por tanto, no tienen componente estacional. Sin embargo trabajaremos con la notación SARIMA en vez de ARIMA por unificar notación de la metodología Box Jenkins (la S en SARIMA es de seasonality, es decir, estacionalidad) Asimismo, el componente AR (autoregresivo) ha resultado ser 0 así como el componente de media móvil MA también ha resultado ser 0.

Nótese la diferencia entre los términos “estacionario” – una serie debe ser estacionaria para poder aplicar la metodología Box Jenkins – y “estacional”, concepto aplicado al patrón de comportamiento similar que siguen las observaciones en una serie temporal que se repite tras un número fijo de

observaciones (p. ej. 12, en caso de una serie con recogida de datos mensual donde todos los meses de febrero tienen un comportamiento similar).

Una vez identificados los diferentes modelos es el momento de pasar a la fase de estimación. Para la estimación de parámetros se ha recurrido al método de máxima verosimilitud pues los datos con los que se trabaja siguen una distribución normal según el test de Jarque Bera.¹¹⁸

Finalmente reseñar que el modelo propuesto cumple con los requisitos de la fase de contraste y de la fase de predicción y validación, luego los modelos ajustado son adecuados.

Una vez todas las series se encuentran correctamente modelizadas mediante un SARIMA procederemos a estudiar su comportamiento para reflejar posibles sucesos en las series que no hayan quedado recogidos mediante el SARIMA ya propuesto.

Basándonos en la observación visual de la representación gráfica de las resistencias se quiere comprobar si en los últimos años con información disponible se haya podido ver afectada su evolución.

El análisis de intervenciones trata de la inclusión en el modelo de series temporales de variables ficticias (recogidas en los mismos tiempos que en las series de estudio) para representar sucesos que producen variables deterministas en el comportamiento de la serie de estudio, que no quedan representados a través del modelo SARIMA ya existente.

Posteriormente en la discusión se abordarán en profundidad determinados sucesos ajenos a la serie que hayan podido afectar a su comportamiento, señalándose cuando hicieron su aparición y su alcance.

Para cada serie se aclarará como se introducen esas intervenciones en el modelo, existiendo dos fundamentalmente:

- de tipo escalón (se introduce una nueva variable que vale 0 antes de una fecha determinada y 1 desde la misma en adelante). Se emplean para modelar cambios de tendencia en las series temporales que no han sido diferenciadas. Se emplean para modelar escalones o saltos de nivel en las series temporales que han sido diferenciadas.
- de tipo pulso (la nueva variable tiene valor 1 en un momento determinado y 0 en cualquier momento diferente de este). Se emplean para modelar picos o pulsos en la serie temporal.

La elección de una u otra intervención se realiza en función de la representación gráfica de la serie. Posteriormente se contrasta si estas intervenciones introducidas son estadísticamente significativas a la hora de describir su comportamiento.

Para ello se emplea un contraste de hipótesis, en concreto un contraste de significatividad individual de todas las posibles variables (autoregresivas, de media móvil, asociadas a la constante o intervenciones) en el modelo. El contraste de hipótesis individual para la significación de una variable X_j en un modelo consiste en comprobar si su coeficiente asociado β_j es igual a cero o no. Formalmente, la hipótesis que se quiere verificar o descartar es la siguiente:

$$\begin{cases} H_0 : \beta_j = 0 & \text{vs} \\ H_1 : \beta_j \neq 0 \end{cases}$$

Hablamos de contraste individual porque el test comprueba la contribución de una única variable al modelo, en vez de comprobar la contribución de todas las variables a la vez. β_j sería una notación genérica, pudiendo estar asociada a una variable de la parte AR (en cuyo caso β_j sería ϕ_j con $j=1,\dots,p$), o a una variable de la parte MA (en cuyo caso β_j sería θ_j con $j=1,\dots,q$), o a la constante del modelo (en cuyo caso β_j sería μ), o finalmente a una variable de intervención (en cuyo caso β_j sería ω_j con $j=1,\dots,h$; siendo h el número de variables de intervenciones). En nuestro caso como los componentes autoregresivos y de media móvil se han considerado 0, el coeficiente β_j se corresponderá con la constante del modelo o las intervenciones. Si es con la constante del modelo β_j

sería μ ; si es con una variable de intervención β_j sería ω_j con $j=1,\dots,h$; siendo h el número de variables de intervenciones. Para el contraste, se recurre al test de la t , que se basa en el siguiente estadístico

$$t_0 = \frac{\beta_j - \beta_{j0}}{\sqrt{\text{var}(\beta_j)}}$$

Donde β_{j0} es el valor del parámetro β_j según la hipótesis nula H_0 , es decir, 0.

Así el estadístico es:

$$t_0 = \frac{\beta_j - 0}{\sqrt{\text{var}(\beta_j)}} = \frac{\beta_j}{\sqrt{\text{var}(\beta_j)}} \sim t_{n-k-1}$$

Es decir, el estadístico t_0 sigue una distribución T-student con $n-k-1$ grados de libertad, siendo n el número de datos y k el número de variables actuales en el modelo. La hipótesis será rechazada si

$$|t_0| > t_{\alpha/2, n-k-1}$$

Este test se conoce como el test de la t . Se trata de un contraste parcial (test marginal) puesto que el coeficiente β_j depende de todas las otras variables regresoras X_l , $l \neq j$

En definitiva, este es un test acerca de la contribución de X_j al modelo, dadas todas las otras variables regresoras presentes en el modelo.

En este punto es necesario aclarar una cosa. Según Box Jenkins, para modelar la serie mediante la inclusión de intervenciones aparte del modelo SARIMA ajustado, es necesario realizar sobre las variables de intervenciones las mismas diferenciaciones que sobre la propia serie. Es decir, en este caso, para introducir las variables intervenciones en el modelo SARIMA ajustado sobre la serie, habría que hacerlo con estas variables diferenciadas regularmente una vez, $d=1$, (por ejemplo,). Sin embargo, en este caso no nos interesa tanto la propia serie como los saltos en pendiente que ésta tiene. Esto es, en este caso en particular, nos interesa evaluar el comportamiento de la diferenciación considerada como una serie en sí misma. Por esta razón, vamos a introducir en el modelo las intervenciones sin diferenciar, pues queremos evaluar su efecto sobre la serie que no está diferenciada. Finalmente, una vez obtenido el modelo ajustado con aquellas intervenciones juzgadas estadísticamente significativas se puede obtener predicciones a futuro. Los resultados de estas previsiones se muestran para cada uno de los nueve modelos. La serie temporal tiene un número de datos inferior al habitualmente empleado en el análisis de las series temporales, pues el modelo está basado únicamente en el dato del año anterior y en las variables estadísticamente significativas introducidas en base a los datos anteriores. Por ello es preciso señalar que siendo cautos las predicciones tienen valor para el siguiente año, pero hasta que no se conozca este dato no sabremos si puede haber existido alguna intervención significativa que hiciera necesario volver a ajustar el modelo (reiniciar el proceso de obtención de un modelo siguiendo la metodología de box Jenkins y/o incluir alguna intervención más). En cualquier caso, al tener tan pocos datos en el histórico de la serie, el modelo ajustado es adecuado para una función descriptiva pero no lo es tanto para una función predictiva. Esta poca capacidad predictiva se debe básicamente a que los modelos ajustados son tan sencillos que las predicciones recogen básicamente el comportamiento de la serie en el año inmediatamente anterior y dependen mucho de las constantes de las variables intervención. Por lo tanto, podría ser válido para varios años, pero debe revisarse cada año su validez demostrando que posibles intervenciones no son significativas. Todos los análisis de los resultados y pruebas estadísticas han sido realizados con Microsoft Excel®, IBM® SPSS Statistics 22, SAS® Analytics e Inkscape©0.91.

resultados

1 FLUOROQUINOLONAS

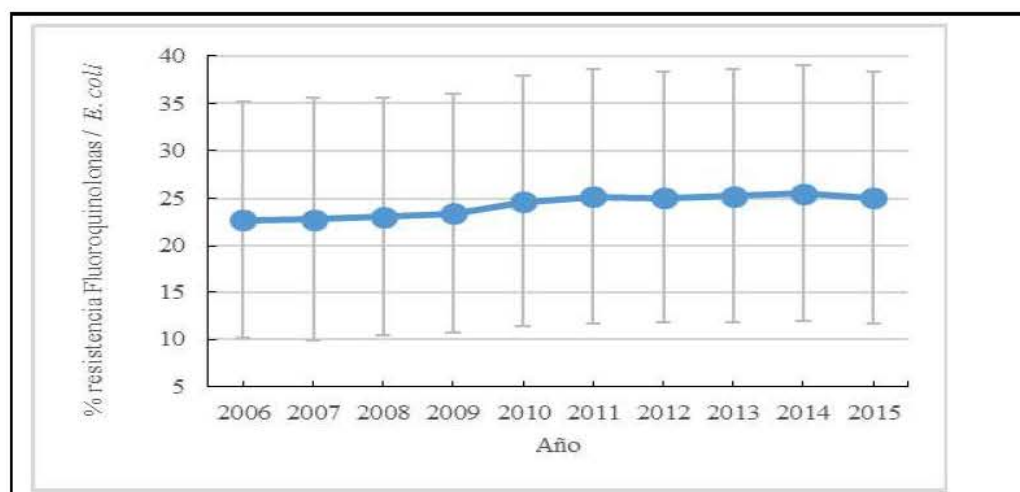
1.1 Evolución de las resistencias a fluoroquinolonas

1.1.1 Resistencia a fluoroquinolonas en *Escherichia coli*

Tabla 13. Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en *Escherichia coli*

Año	Media	Desviación Estándar	N	I.C. (95%)
2006	22,73	33,17	27	12,51
2007	22,77	34,14	27	12,88
2008	23,05	33,33	27	12,57
2009	23,37	33,58	27	12,66
2010	24,63	35,28	27	13,31
2011	25,15	35,84	27	13,52
2012	25,06	35,33	27	13,33
2013	25,26	35,55	27	13,41
2014	25,50	35,93	27	13,55
2015	25,01	35,43	27	13,36

Figura 3. Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en *Escherichia coli*



Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli* en la zona EU (%). En el año 2006, el 22,73 de las muestras tomadas mostraron ser resistentes, similar a 2007. Desde entonces se sucedieron incrementos ligeros de 0,28 y de 0,32% en 2008 y 2009, un significativo incremento entre 2009 y 2010, pasando de 23,37 a 24,63. En 2011 alcanzó el 25,15% y desde entonces se ha mantenido en el 25% hasta

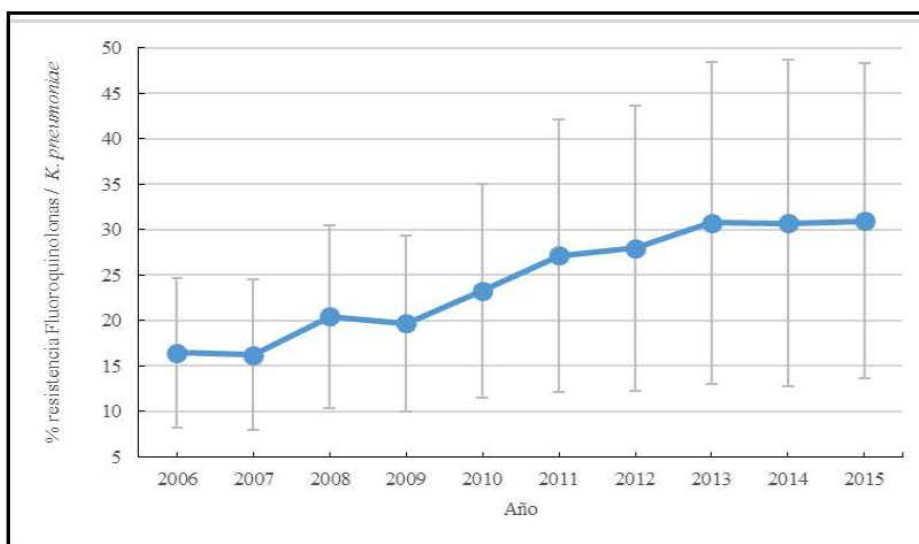
2015. El principal hecho destacable de esta serie es la fase de meseta de los últimos cuatro registros, junto con el hecho de que en 10 años la oscilación ha sido relativamente pequeña (3 puntos porcentuales).

1.1.2 Resistencia a fluoroquinolonas en *Klebsiella pneumoniae*

Tabla 14. Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en *Klebsiella pneumoniae*

Año	Media	Desviación Estandar	N	I.C. (95%)
2006	16,45	21,48	26	8,26
2007	16,20	21,57	26	8,29
2008	20,43	26,08	26	10,03
2009	19,70	25,21	26	9,69
2010	23,27	30,62	26	11,77
2011	27,13	39,16	26	15,05
2012	27,98	40,86	26	15,71
2013	30,75	46,13	26	17,73
2014	30,71	46,76	26	17,97
2015	30,95	45,15	26	17,35

Figura 4. Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en *Klebsiella pneumoniae*



Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae* en la zona EU (%). En los años 2006 y 2007, el 16% de las muestras tomadas mostraron ser resistentes. En el siguiente año se produjo un escalón importante alcanzando el

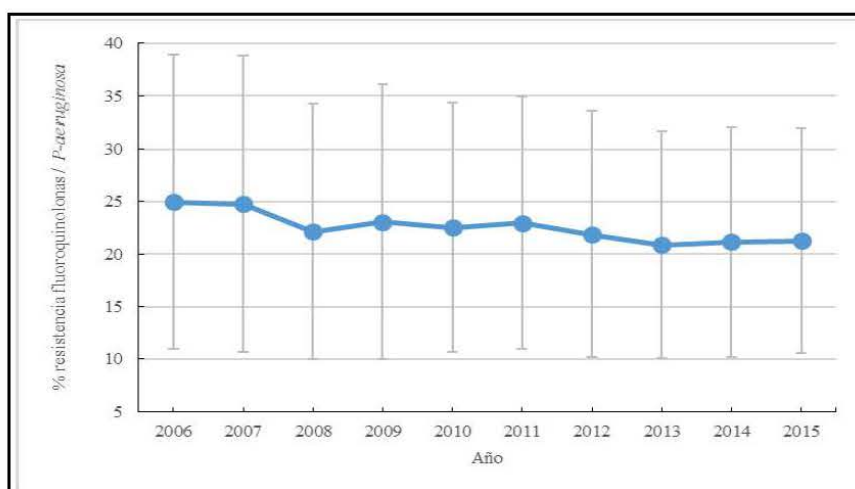
20,43%. No menos drásticos fueron los aumentos entre 2009 y 2010 (3,57%), 2010 y 2011 (3,86%) y 2012 y 2013 (2,77%). El principal hecho destacable de esta serie es que entre los años 2007 y 2013 la prevalencia de resistencia prácticamente se ha duplicado, llegando a alcanzar el 30% de las muestras analizadas; y que desde 2013 a 2015 obtenemos tres valores consecutivos del 30%.

1.1.3 Resistencia a Fluoroquinolonas en *Pseudomonas aeruginosa*

Tabla 15. Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en *Pseudomonas aeruginosa*

Año	Media	Desviación Estandar	N	I.C. (95%)
2006	24,95	35,64	25	13,97
2007	24,77	35,86	25	14,06
2008	22,12	31,05	25	12,17
2009	23,06	33,31	25	13,06
2010	22,53	30,14	25	11,81
2011	22,95	30,63	25	12,01
2012	21,87	29,81	25	11,69
2013	20,86	27,58	25	10,81
2014	21,17	27,97	25	10,96
2015	21,27	27,28	25	10,69

Figura 5. Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en *Pseudomonas aeruginosa*

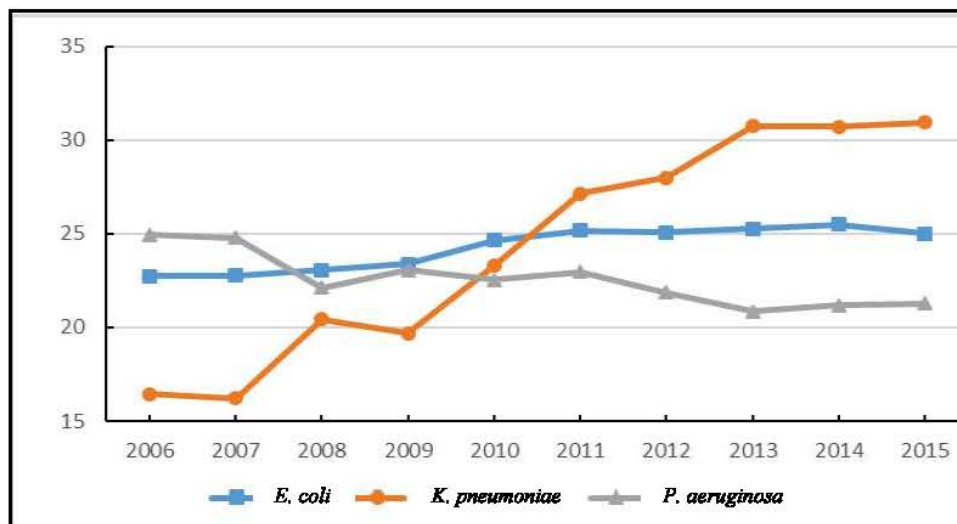


Niveles de resistencia a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* en la zona EU (%). En el año 2006 la prevalencia de resistencia rozaba el 25%, siendo del 24,77% en 2007. En 2008 cayó 2,65 puntos hasta 22,12 puntos. Tras años de leves oscilaciones disminuyó un punto porcentual en 2012, de 22,95% a 21,87%; y otro más entre 2012 y 2013, llegando a 20,86%. En 2014 repuntó ligeramente a un 21,17% y se mantuvo en el último registro disponible en 2015, donde alcanzó un 21,27%. El principal hecho destacable de esta serie es su patrón descendente lineal con una bajada de 3,5 puntos porcentuales en estos 10 años. El descenso lineal de la media va acompañado de un descenso de variabilidad continuado y lineal, reflejado en 8 puntos de caída de desviación estándar de 2006 a 2015, de 35% a 27%.

Tabla 16. Resumen de prevalencias de resistencias a fluoroquinolonas (%)

MICROORG.	AÑO									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<i>E. coli</i>	22,73	22,77	23,05	23,37	24,63	25,15	25,06	25,26	25,50	25,01
<i>K. pneumoniae</i>	16,45	16,20	20,43	19,70	23,27	27,13	27,98	30,75	30,71	30,95
<i>P. aeruginosa</i>	24,95	24,77	22,12	23,06	22,53	22,95	21,87	20,86	21,17	21,27

Figura 6. Resumen de prevalencias de resistencias a fluoroquinolonas (%)



La serie de resistencias a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa*, que ha experimentado un descenso de 3,68 puntos porcentuales desde 2006 a 2015,

presenta un patrón descendente en contraposición a la serie de resistencias a *K. pneumoniae* que pasó del 15% al 30% entre 2007 y 2013, sin variar prácticamente en los dos últimos años. La serie de resistencia a *E. coli* presenta un patrón ascendente más suavizado que ésta última, con una disminución entre 2014 y 2015.

Tabla 17. Relación entre la media ponderada en los diferentes años con relación al valor inicial de cada serie de resistencia a fluoroquinolonas

MICROORG.	AÑO									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<i>E.coli</i>	1,00	1,00	1,01	1,03	1,08	1,11	1,10	1,11	1,12	1,10
<i>K. pneumoniae</i>	1,00	0,98	1,24	1,20	1,41	1,65	1,70	1,87	1,87	1,88
<i>P. aeruginosa</i>	1,00	0,99	0,89	0,92	0,90	0,92	0,88	0,84	0,85	0,85

En relación con la tabla anterior la resistencia a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* se situó en 2015 en un valor que es 0,85 veces el alcanzado en 2006; siendo de 1,10 veces en *E. coli* (ligera variación) y de 1,88 veces para el caso de *K. pneumoniae* siendo este incremento de largo el más notable.

Tabla 18. Coeficiente de variación (%), como cociente entre la desviación típica y la media ponderada, en las series de resistencia a fluoroquinolonas:

MICROORG.	AÑO									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<i>E.coli</i>	146%	150%	145%	144%	143%	142%	141%	141%	141%	142%
<i>K. pneumoniae</i>	131%	133%	128%	128%	132%	144%	146%	150%	152%	146%
<i>P. aeruginosa</i>	143%	145%	140%	144%	134%	133%	136%	132%	132%	128%

Llama la atención el elevado grado de dispersión observado en general en todas las series; y en segundo lugar que este grado no varía entre unas series y otras. La principal razón de dicha dispersión es el empleo de factores de ponderación muy diferentes en los diferentes países estudiados, factores con influencia en la desviación típica obtenida. La dispersión no se encuentra tanto en la prevalencia de las resistencias de los diferentes países (donde, aunque existan diferencias distan mucho de ser de ese calibre) sino en los factores de ponderación de los

diferentes países, pues la población de los mismos es tremendamente variable. Esto se repite no solo en estas tres series relativas a fluoroquinolonas, sino en las nueve series estudiadas en fluoroquinolonas, C3G y carbapenemas.

1.2 Evaluación de las variaciones interanuales de media y varianza de las resistencias a fluoroquinolonas mediante ANOVA

1.2.1 Resistencia a fluoroquinolonas en *Escherichia coli*

Las diferencias en las resistencias a fluoroquinolonas en *E. coli* en la UE entre los años 2006 y 2015 no son estadísticamente significativas ($F(1,382.35,929) = 1,123$. $P = 0,317$).

La prueba de contraste dentro de sujetos puso de manifiesto un incremento estadísticamente significativo en la prevalencia de la resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli* para los periodos 2009 -2010 ($F(1,26) = 4,953$ $p < 0,05$). Desde 2006 en adelante hay un solo periodo interanual con incremento anual juzgado como significativo y 8 variaciones sin significación estadística. La disminución interanual entre los años 2014 – 2015 es claramente no significativa. Tras aplicar la corrección de Bonferroni al p-valor (multiplicándolo por 10) obtenemos que ninguna variación interanual resulta significativa.

1.2.2. Resistencia a Fluoroquinolonas en *Klebsiella pneumoniae*

Las diferencias en las resistencias a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae* en la UE entre los años 2006 y 2015 son estadísticamente significativas ($F(1,431.35,781) = 4,803$. $p = 0,023$).

La prueba de contraste dentro de sujetos evidenció un incremento estadísticamente significativo en la prevalencia de la resistencia a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae* para el periodo 2012 -2013 ($F(1,25) = 5,131$ $p < 0,05$). Desde 2006 en adelante hay un solo periodo interanual con incremento anual juzgado como significativo y 8 variaciones sin significación estadística. La disminución interanual entre los años 2013 y 2014 es claramente no significativa. Dentro de esta grafica con claro patrón ascendente hasta 2013. Existen tres

incrementos con un valor p entre 0,1 y 0,15 juzgados por tanto como no significativos.

1.2.3 Resistencia a fluoroquinolonas en *Pseudomonas aeruginosa*

Las diferencias en las resistencias a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* en la UE entre los años 2006 y 2015 no son estadísticamente significativas ($F(2,406.57,753) = 0,851$. $P = 0,451$).

La prueba de contraste dentro de sujetos hizo evidente la ausencia de variaciones estadísticamente significativas en la prevalencia de la resistencia a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* para ningún periodo de la serie estudiada.

1.3 Modelización de serie temporal. Detección de cambios de tendencia mediante SARIMA.

1.3.1 Resistencia a fluoroquinolonas en *Escherichia coli*

Para esta serie el modelo SARIMA propuesto se expone a continuación:

$$rn_t = rn_{t-1} + a_t$$

Los instantes t en esta serie rn_t serían anuales. a_t es el error cometido (diferencia entre el valor real y el predicho) en el instante t. Dicho elemento está presente en todas las series analizadas.

Se trata por tanto de un modelo donde cada valor viene principalmente marcado por el dato anterior y el único elemento de variación sería el del error cometido en la predicción en cada caso. El modelo apropiado según la metodología Box-Jenkins es muy sencillo. Efectivamente, visualmente no parece que haya relaciones más complicadas entre mediciones de la serie en distintos instantes. Sin embargo, sí hay ciertos fenómenos que nos gustaría reflejar mediante variables de intervención y probar si lo que parece visualmente relevante es analíticamente significativo.

Tras encontrar un modelo SARIMA adecuado a la serie temporal, pasamos a estudiar sus intervenciones en los años 2012, 2013 y 2015. Tras estudiar la

representación gráfica de la prevalencia de las resistencias en función del tiempo, se considera conveniente comprobar si intervenciones previas (años 2008 y 2009) además de las mencionadas anteriormente hayan podido tener un impacto significativo sobre las resistencias y cuantificar esta hipotética influencia.

Todas las intervenciones realizadas son de tipo escalón. Así i_{2008t} , i_{2009t} , i_{2012t} , i_{2013t} y i_{2015t} valen 0 por debajo de 2008, 2009, 2012, 2013 y 2015; y 1 en los años iguales o superiores a estos mismos años, respectivamente.

Así, introducimos las cinco variables de intervenciones mencionadas en el modelo ajustado previamente y evaluamos su significatividad, eliminando una a una las variables no significativas por orden de menos significancia. En este primer paso, los resultados que se obtienen son los siguientes:

Tabla 19(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli*:

Parametro	Estimador	ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA					
		Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	0,2631	0,35054	0,75	0,4529	0	i_{2008}	0
NUM2	0,4364	0,40477	1,08	0,281	0	i_{2009}	0
NUM3	-0,8045	0,40477	-1,99	0,0469	0	i_{2012}	0
NUM4	0,3283	0,42932	0,76	0,4445	0	i_{2013}	0
NUM5	-0,748	0,42932	-1,74	0,0815	0	i_{2015}	0

Fijando un nivel de significatividad de $\alpha = 0,1$, se tiene que como el p-valor asociado a la variable i_{2008t} es mayor que éste y es a su vez el mayor de todos los p-valores, eliminamos esta variable en este primer paso.

Una vez eliminada, volvemos a evaluar el modelo resultante con las demás variables:

Tabla 19(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli*:

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	0,6995	0,19335	3,62	0,0003	0	i2009	0
NUM2	-0,8045	0,38669	-2,08	0,0375	0	i2012	0
NUM3	0,3283	0,41015	0,8	0,4235	0	i2013	0
NUM4	-0,748	0,41015	-1,82	0,0682	0	i2015	0

La siguiente variable en ser eliminada es *i2013t*, llegando al siguiente modelo:

Tabla 19(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli*:

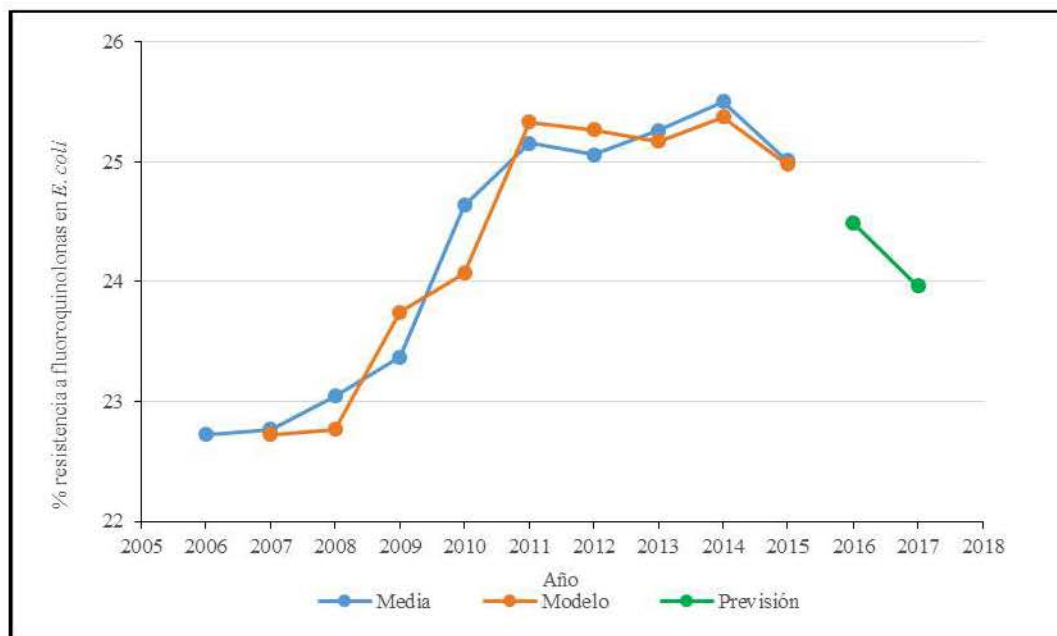
ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	0,6995	0,18747	3,73	0,0002	0	i2009	0
NUM2	-0,58563	0,26512	-2,21	0,0272	0	i2012	0
NUM3	-0,63857	0,37494	-1,7	0,0885	0	i2015	0

En este nuevo modelo al que hemos llegado todas las variables son significativas con un nivel de significatividad de $\alpha = 0,1$, y, por tanto, ya se ha finalizado el proceso de selección de variables. Como apunte, señalamos que el criterio de proceso de selección de variables elegido ha sido la selección hacia atrás: se comienza con todas las variables en el modelo y se van eliminando una a una en función de su significatividad. Antes de pasar a escribir el modelo e interpretar sus coeficientes, se comenta que el nuevo modelo SARIMA ajustado teniendo en cuenta las intervenciones mencionadas anteriormente cumple también con los requisitos de la fase de contraste y la de predicción y validación. De esta manera, se concluye que el último modelo ajustado en el que se han añadido los efectos de las variables *i2009t*, *i2012t* y *i2015t* es adecuado. Con todo lo anterior, el modelo final al que se ha llegado y se ha comprobado que es adecuado es el siguiente:

$$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 0,6995i2009t - 0,58563i2012t - 0,63857i2015t$$

Como se observa, el coeficiente asociado a la variable $i2009t$ es positivo, pues como se observa en el gráfico, a partir de este año la serie crece de manera más pronunciada que en los anteriores. Por su parte, el coeficiente de la variable $i2012t$ es negativo pues a partir de este año la resistencia al antibiótico se estabiliza con respecto a su periodo anterior próximo. Por último, la variable $i2015t$ tiene un coeficiente estimado negativo, modelando así la tendencia decreciente que se observa en este año.

Figura 7. Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a fluoroquinolonas en *E. coli* (%)



La serie dibujada en azul es la media ponderada anual observada; la roja describe el modelo ajustado de ésta y la verde se corresponde con la predicción futura de la serie m_t que se consigue con el modelo ajustado. Así podemos ver la serie se proyecta con una pendiente decreciente similar a la observada entre 2014 y 2015. La predicción está considerando la disminución experimentada en 2015, siendo esta la más importante de la serie y la primera tras dos años de leve repunte, con lo cual es preferible considerar una previsión a dos años con más cautela que el dato de 2016 previsto. Esta disminución entre 2014 y 2015 aunque importante deberá tener continuidad para consolidar el cambio de tendencia observado. La

serie se mueve en un rango de menos de 4 puntos porcentuales en los 10 años estudiados.

1.3.2 Resistencia a fluoroquinolonas en *Klebsiella pneumoniae*

El modelo inicial sugerido tiene la siguiente ecuación:

$$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 1,58726$$

Siendo que:

- Los instantes t en esta serie son anuales.
- rn_t representa el valor de la proporción r/n en el instante t .
- a_t es el error cometido.
- Existe en la ecuación del modelo un término constante del ajuste establecido como una media aritmética de las diferencias, cuyo valor es de 1,58726.

Tras encontrar un modelo SARIMA adecuado a la serie temporal y realizar una inspección visual de la gráfica de resistencias en función del año pasamos a estudiar sus intervenciones en los años 2008, 2009, 2012, 2013, 2014 y 2015, siendo que todos ellos presentan posibles modificaciones que pueden sugerir intervenciones con un impacto significativo sobre las resistencias que interese evidenciar y cuantificar. Se trata asimismo de las mismas intervenciones (salvo $i2014t$) y del mismo tipo que las estudiadas para fluoroquinolonas / *E coli*. Todas las intervenciones realizadas son de tipo escalón. Así $i2008t$, $i2009t$, $i2012t$, $i2013t$, $i2014t$ y $i2015t$ valen 0 por debajo de 2008, 2009, 2012, 2013, 2014 y 2015; y tienen un valor de 1 en los años iguales o superiores a estos mismos años, respectivamente. Así, introducimos las 6 variables de intervenciones mencionadas en el modelo ajustado previamente y evaluamos su significatividad, eliminando una a una las variables no significativas por orden de menos significancia. En este primer paso, los resultados que se obtienen son los siguientes:

Tabla 20(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae*:

Parametro	Estimador	ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA					
		Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
MU	-0,337	2,57335	-0,13	0,8958	0	RN	0
NUM1	4,6123	3,63297	1,27	0,205	0	i2008	0
NUM2	-2,05503	2,97145	-0,69	0,4892	0	i2009	0
NUM3	1,9677	3,63927	0,54	0,5887	0	i2013	0
NUM4	-1,43737	2,97145	-0,48	0,6286	0	i2012	0
NUM5	-2,8001	3,63297	-0,77	0,4416	0	i2014	0
NUM6	0,2517	3,63297	0,07	0,9449	0	i2015	0

Fijando un nivel de significatividad de 0,1, se obtiene que como el p-valor asociado a la variable i2015t es mayor que el nivel de significatividad y es el mayor de todos, la eliminamos en este primer paso.

Una vez eliminada, volvemos a evaluar el modelo resultante con las demás variables.

Tabla 20(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae*:

Parametro	Estimador	ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA					
		Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
MU	-0,337	2,10364	-0,16	0,8727	0	RN	0
NUM1	4,6123	2,975	1,55	0,1211	0	i2008	0
NUM2	-2,05503	2,42908	-0,85	0,3975	0	i2009	0
NUM3	1,9677	2,975	0,66	0,5083	0	i2013	0
NUM4	-1,43737	2,42908	-0,59	0,554	0	i2012	0
NUM5	-2,67425	2,57643	-1,04	0,2993	0	i2014	0

Como vemos, en este nuevo modelo es la constante del modelo la que debe ser eliminada por no ser significativa y ser la que mayor p-valor tiene de entre todas las variables no significativas.

El modelo resultante es el siguiente:

Tabla 20(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae*:

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	4,2753	1,82959	2,34	0,0195	0	i2008	0
NUM2	-2,05503	2,11262	-0,97	0,3307	0	i2009	0
NUM3	1,9677	2,58742	0,76	0,447	0	i2013	0
NUM4	-1,43737	2,11262	-0,68	0,4963	0	i2012	0
NUM5	-2,67425	2,24078	1,19	0,2327	0	i2014	0

En este nuevo modelo aún quedan muchas variables no significativas, pero la que mayor p-valor tiene es *i2012t*, luego la eliminamos y volvemos a evaluar el modelo resultante.

Tabla 20(iv). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae*:

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	4,2753	1,72853	2,47	0,0134	0	i2008	0
NUM2	-2,41437	1,93255	-1,25	0,2115	0	i2009	0
NUM3	0,88967	1,93255	0,46	0,6453	0	i2013	0
NUM4	-2,67425	2,11701	-1,26	0,2065	0	i2014	0

En este caso, eliminamos la variable *i2013t* y se obtienen los siguientes resultados:

Tabla 20(v). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae*:

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	4,2753	1,61102	2,65	0,008	0	i2008	0
NUM2	-2,23644	1,76478	-1,27	0,2051	0	i2009	0
NUM3	-1,96251	1,34787	-1,46	0,1454	0	i2014	0

La siguiente variable a eliminar es $i2009t$, obteniendo los siguientes resultados para el nuevo modelo:

Tabla 20(vi). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae*:

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	2,4116	0,68557	3,52	0,0004	0	i2008	0
NUM2	-2,33525	1,37114	-1,7	0,0885	0	i2014	0

Como vemos, en este nuevo modelo obtenido, fijando un nivel de significatividad $\alpha=0,1$, todas las variables son significativas. Por tanto, aquí termina el proceso de selección de variables para el modelo. Antes de pasar a escribir el modelo e interpretar sus coeficientes, se comenta que el nuevo modelo SARIMA ajustado teniendo en cuenta las intervenciones mencionadas anteriormente cumple con los requisitos de la fase de contraste y la de predicción y validación. De esta manera, se concluye que el último modelo ajustado en el que se han añadido los efectos de las variables $i2008t$ y $i2014t$ es adecuado. El modelo final al que se ha llegado y se ha comprobado que es adecuado es el siguiente:

$$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 2,41160i2008t - 2,33525i2014t$$

Aclaremos que como antes, el método de estimación de parámetros ha sido el de máxima verosimilitud.¹¹⁸

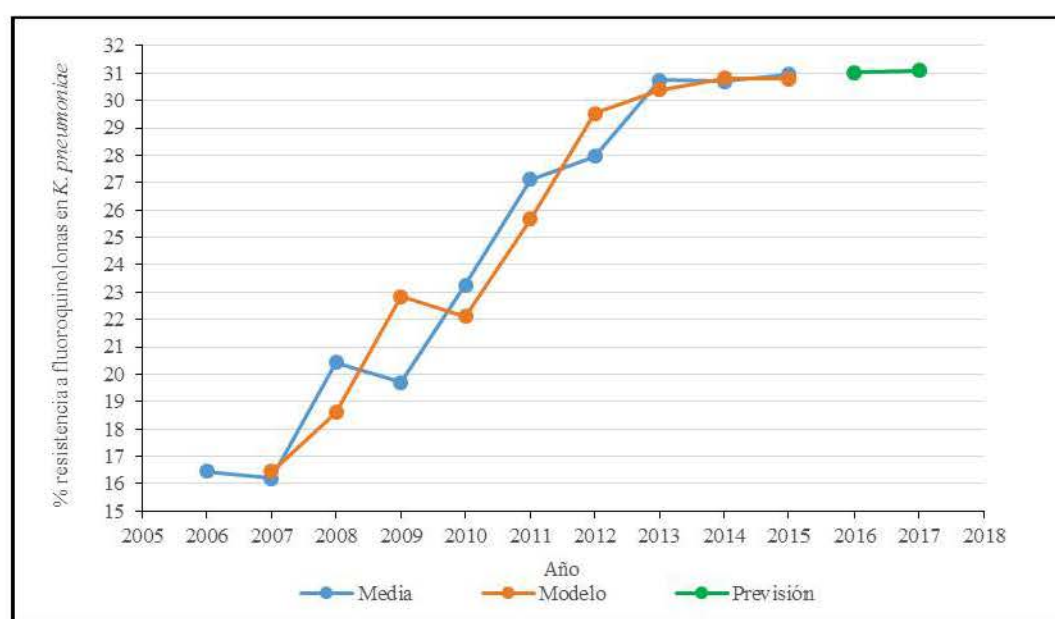
Así, las únicas variables de intervención probadas que han resultado significativas son $i2008t$ y $i2014t$, mientras que el resto no lo son. Es decir, según los resultados del estudio, las intervenciones que consideran los periodos desde los años 2008 y 2014 en adelante son significativas en el ajuste de la serie.

Como se observa, el coeficiente asociado a la variable $i2008t$ es positivo. Esto se debe a que como ya se comentaba en el examen visual de la serie, a partir del año 2008 la tendencia de la serie temporal comienza a crecer de forma más rápida que en el periodo inmediatamente anterior. Así, es coherente que el coeficiente para

dicha variable sea positivo. Por su parte, el coeficiente de la variable t_{2014} es negativo. Esto claramente es lógico pues a partir de este año la serie pasa de tener tendencia creciente a estabilizarse con una pendiente más o menos constante.

El siguiente gráfico muestra las predicciones para los próximos dos años según el modelo ajustado en este informe.

Figura 8. Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae* (%)



En el gráfico se presentan en azul la media ponderada anual observada; en rojo el modelo ajustado de ésta y en verde la predicción futura de la serie m_t que se consigue con el modelo ajustado. De él se extrae que la serie proyecta una fase de meseta similar a la observada entre 2013 y 2015. Esta estabilización en los últimos años es notable, y refleja el cambio de tendencia que experimenta la serie, evidenciado por la intervención 2014 aquí mostrada. La fase de meseta alcanzada y esperada para los dos próximos años es especialmente relevante considerando que desde 2007 a 2013 la serie había experimentado un aumento desde un 16,45 al 30,75, a un ritmo superior a dos puntos porcentuales por año.

1.3.3 Resistencia a fluoroquinolonas en *Pseudomonas aeruginosa*

El modelo inicial sugerido tiene la siguiente ecuación:

$$rn_t = rn_{t-1} + a_t$$

Siendo que:

- Los instantes t en esta serie son anuales.
- rn_t representa el valor de la proporción r/n en el instante t .
- a_t es el error cometido.

Se trata por tanto de un modelo donde cada valor viene principalmente marcado por el dato anterior y el único elemento de variación sería el del error cometido en la predicción en cada caso. Esto se debe a los cambiantes comportamientos de la serie a lo largo del tiempo, que al igual que en las series anteriores se intentarán modelizar con el empleo de intervenciones. Es el mismo modelo inicial que para la serie fluoroquinolonas / *E. coli*

Tras encontrar un modelo SARIMA adecuado a la serie temporal y realizar una inspección visual de la gráfica de resistencias en función del año observamos que presenta posibles modificaciones que pueden sugerir intervenciones con un impacto significativo sobre las resistencias que interese evidenciar y cuantificar en años similares que las dos anteriores, como son 2008, 2009, 2012, 2013 y 2015.

A la hora de diseñar las intervenciones se ha considerado que todas sean de tipo escalón, salvo los años 2012 y 2013. La razón es que, en el examen visual de la serie, durante los años 2012 y 2013 la serie decrece de forma más pronunciada que en los años inmediatamente anteriores.

Sería interesante comprobar analíticamente esto pues si los estudios revelan que efectivamente es así, se tendría que, durante estos años, por alguna razón, las resistencias a antibióticos decaen de forma considerable. Se van a estudiar de forma conjunta con una intervención diferente a las de tipo escalón. Así i2008t,

$i2009t$ y $i2015t$ valen 0 por debajo de 2008, 2009 y 2015; y tienen un valor de 1 en los años iguales o superiores a estos mismos años, respectivamente. No obstante, como queremos comprobar si en 2008 ha habido en la serie un escalón a un nivel inferior o no, esta variable sí la diferenciaremos cuando la introduzcamos en el modelo (uso de una intervención tipo escalón diferenciada).

Para modelar los años 2012 y 2013 incluiremos también una variable tipo pulso en los años 2012 y 2013 ($i2012/13pt$) que vale 1 para los años 2012 y 2013 y 0 en caso contrario.

Así, introducimos las variables de intervenciones mencionadas previamente en el modelo ajustado y evaluamos su significatividad, eliminando una a una las variables no significativas por orden de menos significancia. En esto, como hemos comentado que el comportamiento en el año 2008 parece un escalón, sí diferenciaremos la respectiva variable mientras que el resto no.

En el modelo inicial, los resultados que se obtienen son los siguientes:

Tabla 21(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa*:

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
				<			
NUM1	-2,6663	0,48544	-5,49	0,0001	0	i2008	0
NUM2	0,2639	0,24272	1,09	0,2769	0	i2009	0
NUM3	-0,2184	0,54273	-0,4	0,6874	0	i2015	0
NUM4	-1,3257	0,4204	-3,15	0,0016	0	i2012/13p	0

Para la selección de variables en el modelo vamos a fijar un nivel de significatividad de 0,1. Como se observa, en este modelo inicial, la variable menos significativa es $i2015t$ y por tanto es la primera en ser eliminada.

El nuevo modelo obtenido queda como a continuación:

Tabla 21(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa*:

Parametro	Estimador	ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA					
		Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	-2,6663	0,45026	-5,92	< 0,0001	0	i2008	0
NUM2	0,22022	0,20136	1,09	0,2741	0	i2009	0
NUM3	-1,28202	0,37671	-3,4	0,0007	0	i2012/13p	0

En este paso, es la variable i2009t la que debe ser eliminada. El modelo resultante es el siguiente:

Tabla 21(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa*:

Parametro	Estimador	ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA					
		Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	-2,6663	0,45652	-5,84	< 0,0001	0	i2008	0
NUM2	-1,0618	0,32281	-3,29	0,001	0	i2012/13p	0

Como vemos, en este nuevo modelo obtenido, fijando un nivel de significatividad de 0,1 todas las variables son significativas. Por tanto, aquí termina el proceso de selección de variables para el modelo.

Antes de pasar a escribir el modelo e interpretar sus coeficientes, se comenta que el nuevo modelo SARIMA ajustado teniendo en cuenta las intervenciones mencionadas anteriormente cumple con los requisitos de la fase de contraste y la de predicción y validación.

De esta manera, se concluye que el último modelo ajustado en el que se han añadido los efectos de las variables i2008t y i2012/13pt es adecuado. Recordamos que en la intervención i2008t realizamos una diferenciación.

Con todo lo anterior, el modelo final al que se ha llegado y se ha comprobado que es adecuado es el siguiente:

$$rn_t = rn_{t-1} + a_t - 2,66630(i2008_t - i2008_{t-1}) - 1,06180i2012/13_{pt}$$

Aclaremos que el método de estimación de parámetros ha sido el de máxima verosimilitud.¹¹⁸

Así, las únicas variables de intervención probadas que han resultado significativas son $i2008_t$ y $i2012/13_{pt}$, mientras que el resto no lo son. Es decir, según los resultados del estudio, las intervenciones que modelan el cambio de nivel en el año 2008, y el periodo que abarca los años 2012 y 2013 son significativas en el ajuste de la serie.

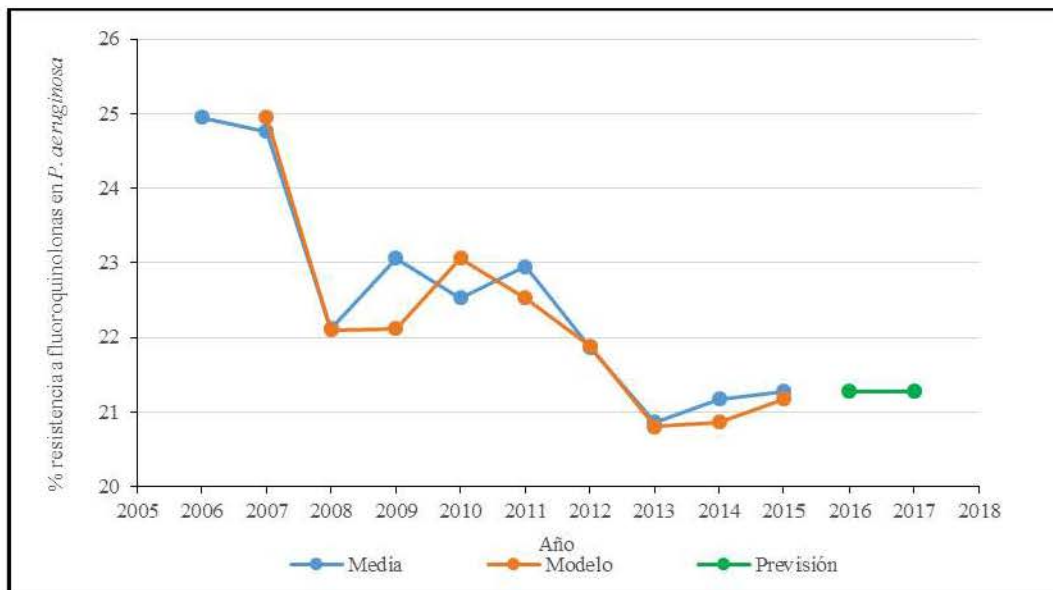
Como se observa, el coeficiente asociado a la variable es negativo. Esto evidencia lo que ya comentamos gráficamente de que, en este año, la serie sufre un escalón hacia un nivel inferior, y además bastante pronunciado.

De igual forma, el coeficiente de la variable $i2012/13_{pt}$ es negativo. Esto se debe a que, durante estos dos años, la serie decae de forma bastante pronunciada. Así, se ha comprobado analíticamente que en el año 2008 las resistencias antibióticas de *Pseudomonas aeruginosa* a fluoroquinolonas decaen a un nivel bastante inferior.

Lo mismo sucede durante los años 2012 y 2013, aunque en este caso, el decrecimiento es más paulatino que el sufrido en el 2008.

El siguiente gráfico muestra tres series de datos: en azul la media ponderada anual observada; en rojo el modelo ajustado de ésta y en verde la predicción futura a dos años de la serie rn_t que se consigue con el modelo ajustado.

Figura 9. Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* (%)



Según el modelo propuesto, las predicciones para los próximos dos años (2016 y 2017) recogen la estabilidad de los años 2014 y 2015, situándose el valor previsto en el 21,27% alcanzado en 2015. Se observa por tanto desde 2006 una reducción de 3 puntos porcentuales y medio y una predicción de estabilidad alrededor del 21%.

2 CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

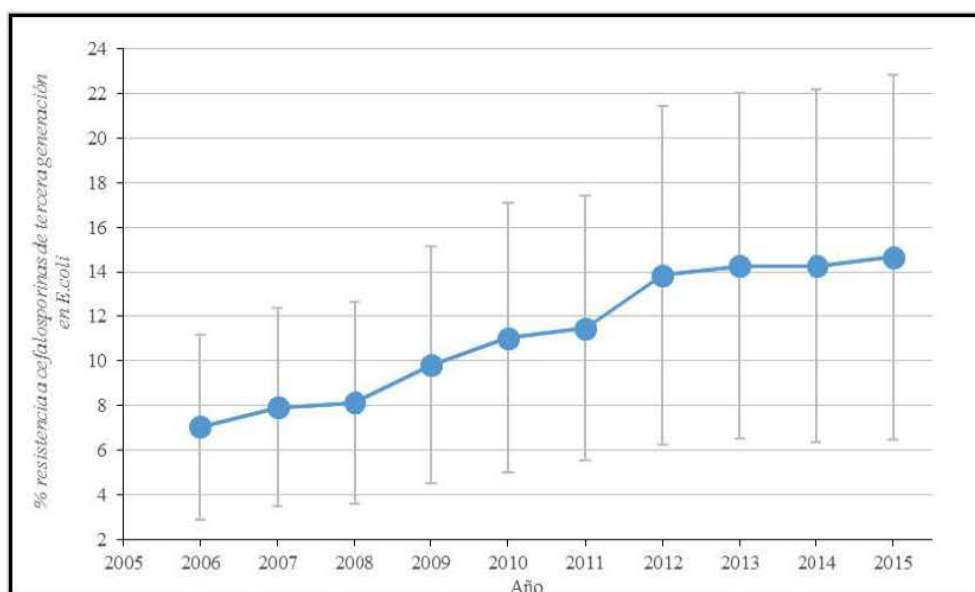
2.1 Evolución de las resistencias a C3G

2.1.1 Resistencia a C3G en *Escherichia coli*

Tabla 22. Niveles de resistencia a C3G en *Escherichia coli*

Año	Media	Desviación Estandar	N	I.C. (95%)
2006	7,04	10,98	27	4,14
2007	7,91	11,78	27	4,44
2008	8,13	12,00	27	4,52
2009	9,81	14,11	27	5,32
2010	11,04	16,02	27	6,04
2011	11,47	15,72	27	5,93
2012	13,85	20,10	27	7,58
2013	14,26	20,57	27	7,76
2014	14,27	20,99	27	7,92
2015	14,68	21,75	27	8,20

Figura 10. Niveles de resistencia a C3G en *Escherichia coli*

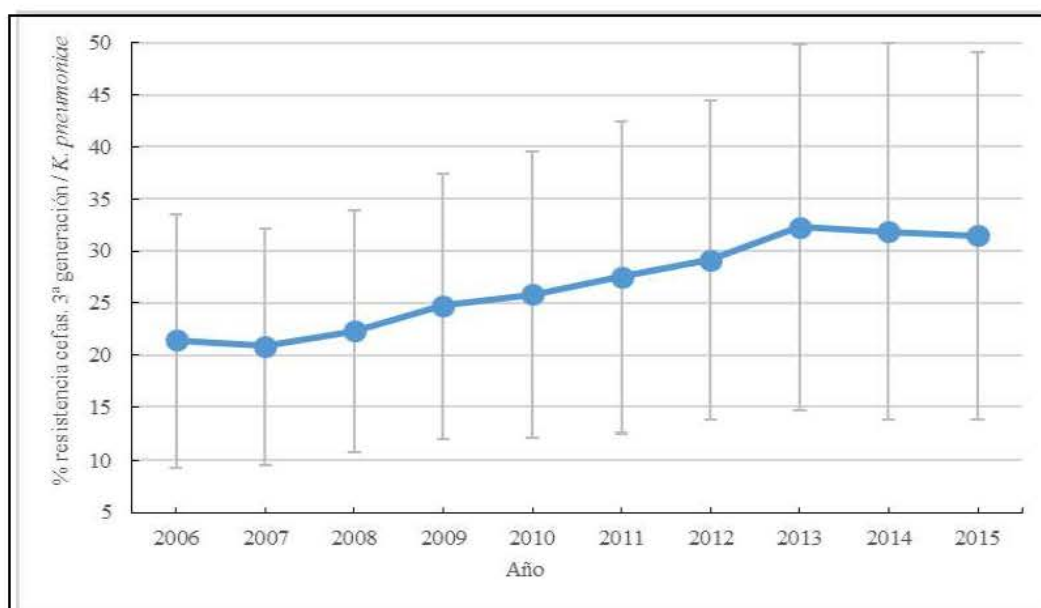


Niveles de resistencia a C3G en *E. coli* en la zona EU (%). En el año 2006, 7,04 de las muestras tomadas mostraron ser resistentes a C3G. Desde entonces la cota de resistencia no ha hecho sino aumentar cada año, alcanzando un nivel un 8,13% en 2008, un 11,04% en el año 2010, 13,85% en el año 2012. En el año 2013 aumentó hasta 14,26 y tras una medida similar en 2014 volvió a incrementarse ligeramente en 2015 hasta el 14,68% de las muestras examinadas. El principal hecho destacable es que no existe ningún dato en la serie histórica de reducción en la resistencia, sino por el contrario únicamente incrementos incesantes y continuados, si bien los últimos cuatro registros parecen indicar una ralentización. La prevalencia de la resistencia a C3G se ha incrementado de forma continuada e incesante desde el año 2006 al año 2015 en los 27 países de la zona EU+EEA estudiados. Esta tendencia de incremento continuado pone de manifiesto una seria preocupación ante la progresiva pérdida de eficacia de las C3G para combatir las infecciones causadas por *E. coli*.

2.1.2 Resistencia a C3G en *Klebsiella pneumoniae*

Tabla 23. Niveles de resistencia a C3G en *Klebsiella pneumoniae*

Año	Media	Desviación Estandar	N	I.C. (95%)
2006	21,41	31,60	26	12,15
2007	20,85	29,49	26	11,33
2008	22,30	30,03	26	11,54
2009	24,76	32,99	26	12,68
2010	25,85	35,61	26	13,69
2011	27,54	38,90	26	14,95
2012	29,13	39,98	26	15,37
2013	32,27	45,74	26	17,58
2014	31,84	47,08	26	18,10
2015	31,49	45,98	26	17,67

Figura 11. Niveles de resistencia a C3G en *Klebsiella pneumoniae*

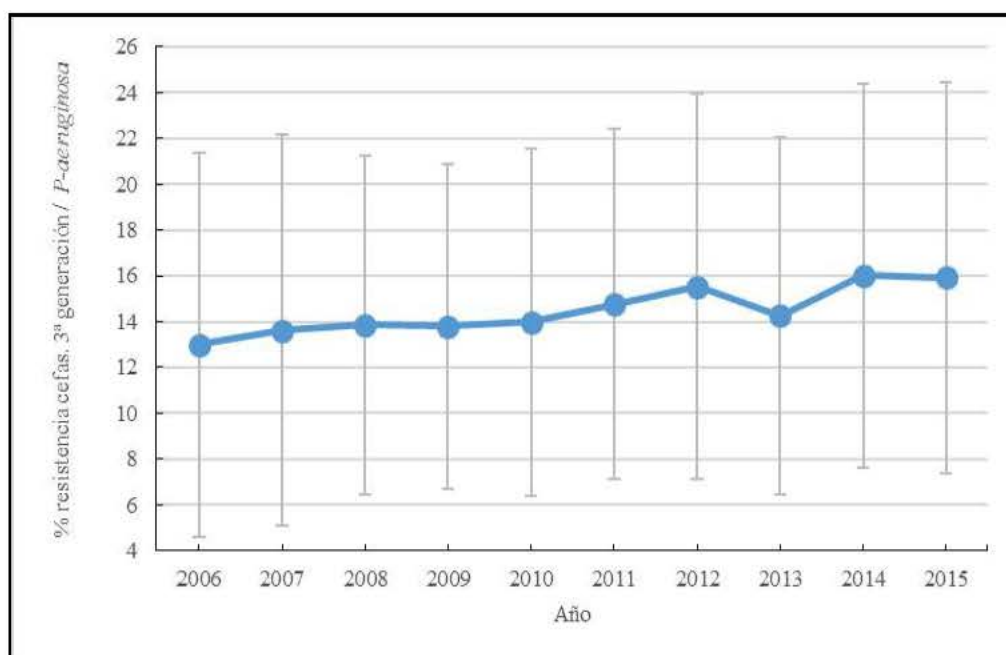
Niveles de resistencia a C3G en *K. pneumoniae* en la zona EU (%). En el año 2006, 21,41 de las muestras tomadas mostraron ser resistentes a C3G. En 2007 disminuyó ligeramente a 20,85%. Desde entonces la cota de resistencia aumentó lineal e ininterrumpidamente cada año hasta 2013, alcanzando un nivel un 22,30% en 2008, un 25,85% en el año 2010, 29,13% en el año 2012. En el año 2013 alcanzó su cenit con un preocupante 32,27%. Desde entonces disminuyó ligeramente en 2014 hasta 31,84% y mantuvo ese valor siendo en 2015 de 31,49%. Las resistencias se han movido entre un 20,85% en 2007 y un 32,27% en 2013 con subidas de prácticamente 2 puntos por año en un rango de casi 12 puntos porcentuales, con valores que llegaron a alcanzar casi un tercio de las muestras de sangre examinadas como resistentes. La desviación estándar evolucionó de forma creciente desde 2007 de un 29,49% hasta un 47,08% en 2014 coincidiendo con la primera disminución y bajando hasta un 45,98% en 2015. Los dos últimos valores son inferiores al de 2013 y el valor de 2015 parece confirmar la disminución ya observada en 2014.

2.1.3 Resistencia a C3G en *Pseudomonas aeruginosa*

Tabla 24. Niveles de resistencia a C3G en *Pseudomonas aeruginosa*

Año	Media	Desviación Estandar	N	I.C. (95%)
2006	12,99	21,35	25	8,37
2007	13,62	21,77	25	8,53
2008	13,86	18,90	25	7,41
2009	13,79	18,13	25	7,11
2010	13,99	19,34	25	7,58
2011	14,77	19,47	25	7,63
2012	15,54	21,50	25	8,43
2013	14,27	19,91	25	7,80
2014	16,02	21,39	25	8,39
2015	15,91	21,77	25	8,53

Figura 12. Niveles de resistencia a C3G en *Pseudomonas aeruginosa*



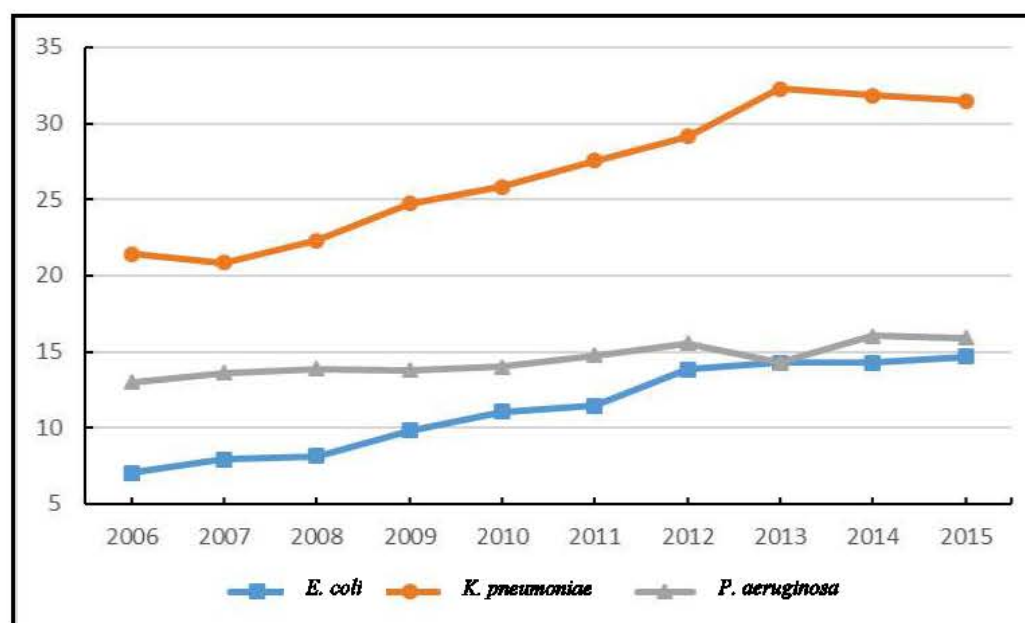
Niveles de resistencia a C3G en *P. aeruginosa* en la zona EU (%). En el año 2006, el 12,99% de las muestras tomadas mostraron ser resistentes a C3G. En 2007 ascendió a 13,86%. Los siguientes tres años se mantuvo sin apenas variación (0,13%) hasta 2010. En 2011 y 2012 se produjeron incrementos de 0,78 y 0,77

puntos respectivamente, seguidos de una bajada en 2013 de 1,27 puntos y de una posterior subida de 1,75 puntos en 2014 – la más importante de la serie hasta alcanzar 16,02 y 15,91 puntos en 2015. La serie sigue una tendencia lineal ascendente de pendiente suave, pero con un pulso (bajada brusca acompañada de subida brusca de más o menos igual magnitud), siendo este el elemento más llamativo de la serie y añadiendo cierta distorsión acerca de la evolución de las resistencias en los últimos años. La resistencia ha subido tres puntos porcentuales en desde 2006 a 2015. La desviación estándar osciló entre el 18,13% y el 21,77%.

Tabla 25. Resumen de prevalencias de resistencia a C3G

MICROORG.	AÑO									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<i>E.coli</i>	7,04	7,91	8,13	9,81	11,04	11,47	13,85	14,26	14,27	14,68
<i>K. pneumoniae</i>	21,41	20,85	22,30	24,76	25,85	27,54	29,13	32,27	31,84	31,49
<i>P. aeruginosa</i>	12,99	13,62	13,86	13,79	13,99	14,77	15,54	14,27	16,02	15,91

Figura 13. Resumen de prevalencias de resistencia a C3G (%)



Como se puede observar en la tabla y la gráfica anteriores las resistencias a C3G siguen un preocupante patrón ascendente en las tres series, si bien se mueven en prevalencias de resistencia diferentes. En el caso de *P. aeruginosa* el ascenso es el

de menor cuantía siendo de 3 puntos porcentuales entre el 13 y el 16%. Más destacable es el incremento en *E. coli* que ha duplicado su valor creciendo del 7% al 14%. El incremento más importante en términos absolutos es el de las resistencias a C3G en *K. pneumoniae* que partiendo del valor más alto de inicio (21,41%) crecieron un 10% hasta situarse en 2015. Tanto la serie de *K. pneumoniae* como la de *E. coli* muestran un comportamiento diferente en los últimos valores de la serie en relación a los primeros.

Tabla 26. Relación entre la media ponderada en los diferentes años con relación al valor inicial de cada serie de resistencia a C3G

MICROORG.	AÑO									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<i>E. coli</i>	1,00	1,12	1,15	1,39	1,57	1,63	1,97	2,02	2,03	2,08
<i>K. pneumoniae</i>	1,00	0,97	1,04	1,16	1,21	1,29	1,36	1,51	1,49	1,47
<i>P. aeruginosa</i>	1,00	1,05	1,07	1,06	1,08	1,14	1,20	1,10	1,23	1,22

Los valores de resistencia a C3G en *E. coli* son en 2015 2,08 veces los medidos en 2006; en *K. pneumoniae* 1,47 veces y finalmente los de *P. aeruginosa* un 1,22%. Este dato indica que el microorganismo de los estudiados que se ha vuelto más resistente en términos relativos a C3G en la UE en estos 10 años es *E. coli*.

Tabla 27. Coeficiente de variación (%), como cociente entre la desviación típica y la media ponderada, en las series de resistencia a C3G

MICROORG.	AÑO									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<i>E. coli</i>	156%	149%	148%	144%	145%	137%	145%	144%	147%	148%
<i>K. pneumoniae</i>	148%	141%	135%	133%	138%	141%	137%	142%	148%	146%
<i>P. aeruginosa</i>	164%	160%	136%	132%	138%	132%	138%	140%	134%	137%

De estos coeficientes de variación en C3G se extraen conclusiones similares a las extraídas para las fluoroquinolonas. Existe un elevado grado de dispersión en todas las series, que no varía entre unas series y otras, siendo la razón de la dispersión es el empleo de factores de ponderación muy diferentes.

2.2 Evaluación de las variaciones interanuales de media y varianza de las resistencias a C3G mediante ANOVA

2.2.1 Resistencia a C3G en *Escherichia coli*

Las diferencias interanuales en las resistencias a C3G en *E. coli* en la UE entre los años 2006 y 2015 son estadísticamente significativas ($F(1,414.36,756) = 6,758. p = 0,007$).

La prueba de contraste dentro de sujetos puso de manifiesto un incremento estadísticamente significativo en la prevalencia de la resistencia a C3G en *E. coli* para los periodos 2009 -2010 ($F(1,26) = 4,342 p < 0,05$) y 2011 – 2012 ($F(1,26) = 6,795, p < 0,05$). Desde 2006 en adelante hay dos periodos interanuales con incrementos anuales juzgados como significativos y 7 variaciones sin significación estadística. No obstante, no se ha recogido ninguna disminución interanual, ni significativa ni no significativa.

2.2.2 Resistencia a C3G en *Klebsiella pneumoniae*

Las diferencias en las resistencias a C3G en *K. pneumoniae* en la UE entre los años 2006 y 2015 no son estadísticamente significativas ($F(1,666.41,658) = 6,633. p = 0,09$). El valor p es cercano a 0,05 pero superior.

La prueba de contraste dentro de sujetos puso de manifiesto un incremento estadísticamente significativo en la prevalencia de la resistencia a C3G en *K. pneumoniae* para el periodo 2012 -2013 ($F(1,25) = 5,738 p < 0,05$). Desde 2006 en adelante hay un solo periodo interanual con incremento anual juzgado como significativo y 8 variaciones sin significación estadística, si bien el periodo 2008 – 2009 con un $p = 0,061$ está cerca del valor 0,05 a partir del cual se juzgan las variaciones como significativas. Se trata de un incremento.

Ninguna disminución interanual entre los años 2006 y 2007, 2013 y 2014 y finalmente 2014 – 2015 ha sido juzgada como significativa. Tras aplicar la corrección de Bonferroni al p -valor (multiplicándolo por 10) obtenemos que ninguna variación interanual resulta significativa.

2.2.3 Resistencia a C3G en *Pseudomonas aeruginosa*

Las diferencias en las resistencias a C3G en *P. aeruginosa* en la UE entre los años 2006 y 2015 no son estadísticamente significativas ($F(2,097.50,327) = 0,461$. $P = 0,642$).

La prueba de contraste dentro de sujetos puso de manifiesto un incremento estadísticamente significativo en la prevalencia de la resistencia a C3G en *P. aeruginosa* para el periodo 2013 -2014 ($F(1,24) = 5,776$ $p < 0,05$), parte creciente del pulso presente en esta grafica entre los años 2012 y 2014. Desde 2006 en adelante hay un solo periodo interanual con incremento anual juzgado como significativo y 8 variaciones sin significación estadística, si bien la fuerte disminución del periodo 2012 – 2013 con un $p = 0,055$ está cerca del valor 0,05 a partir del cual se juzgan las variaciones como significativas. La disminución interanual entre los años 2014 – 2015 es claramente no significativa. Tras aplicar la corrección de Bonferroni al p-valor (multiplicándolo por 10) obtenemos que ninguna variación interanual resulta significativa.

2.3 Modelización de serie temporal. Detección de cambios de tendencia mediante SARIMA.

2.3.1 Resistencia a C3G en *E. coli*

El modelo sugerido es el siguiente:

$$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 0,83523$$

Donde:

- Los instantes t en esta serie son anuales.
- rn_t representa el valor de la proporción r/n en el instante t . Así, si $t=2008$ entonces $rn_{t=2008}$ representa el valor de dicha proporción en el año 2008.
- a_t es el error cometido

- El término 0,83523 de la ecuación es lo que se denomina como término constante del ajuste y no es más que una media aritmética de las diferencias.

Se quiere estudiar si intervenciones en los años 2012, 2013 y 2015 han tenido un impacto significativo sobre la serie, y si es así, cómo es esta influencia. Éstas intervenciones en el modelo se introducen de la siguiente manera:

Para poder introducir la intervención de 2012 se crea una variable llamada $i2012_t$ que vale 0 si el año es menor de 2012 y 1 si es mayor o igual que 2012. De igual forma, para modelar la intervención del año 2013 se crea la variable $i2013_t$ que vale 0 si el año es menor de 2013 y 1 si es mayor o igual que 2013. Por último, para modelar la intervención del año 2015 se crea la variable $i2015_t$ valiéndolo 0 si el año es menor de 2015 y 1 si es mayor o igual que 2015.

Una vez creadas estas variables, se introducen en el modelo y se comprueba su significatividad por medio de los p-valores correspondientes.

Así, introducimos las tres variables de intervenciones mencionadas en el modelo ajustado previamente y evaluamos su significatividad, eliminando una a una las variables no significativas por orden de menos significancia. En este primer paso, los resultados que se obtienen son los siguientes:

Tabla 28(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en *E. coli*:

Parametro	Estimador	ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA			Retardo	Variable	Desplazamiento
		Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)			
MU	0,8683	0,24654	3,52	0,0004	0	RN	0
NUM1	1,4984	0,6039	2,48	0,0131	0	i2012	0
NUM2	-2,15895	0,67518	3,2	0,0014	0	i2013	0
NUM3	0,1855	0,67518	0,27	0,7833	0	i2015	0

Fijando un nivel de significatividad $\alpha=0,05$, se tiene que como el p-valor asociado a la variable $i2015$ es mayor que éste, esta variable es la única no significativa en

este primer paso. Por ello, la eliminamos del modelo y volvemos a evaluar el modelo obtenido con las variables restantes.

Tabla 28(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en *E. coli*:

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
MU	0,8683	0,24654	3,52	0,0001	0	RN	0
NUM1	1,4984	0,6039	2,48	0,007	0	i2012	0
NUM2	-2,09707	0,67518	3,2	0,0003	0	i2013	0

Ahora, se observa que ambas variables $i2012t$ y $i2013t$ son significativas, pues sus p-valores son menores que α y, por tanto, no hay que eliminar ninguna variable más. Antes de pasar a escribir el modelo e interpretar sus coeficientes, se comenta que el nuevo modelo SARIMA ajustado también teniendo en cuenta las intervenciones mencionadas anteriormente, cumple con los requisitos de la fase de contraste y la de predicción y validación. De esta manera, se concluye que el último modelo ajustado en el que se han añadido los efectos de las variables $i2012t$ y $i2013t$ y es adecuado. Con todo lo anterior, el modelo final al que se ha llegado y se ha comprobado que es adecuado es el siguiente:

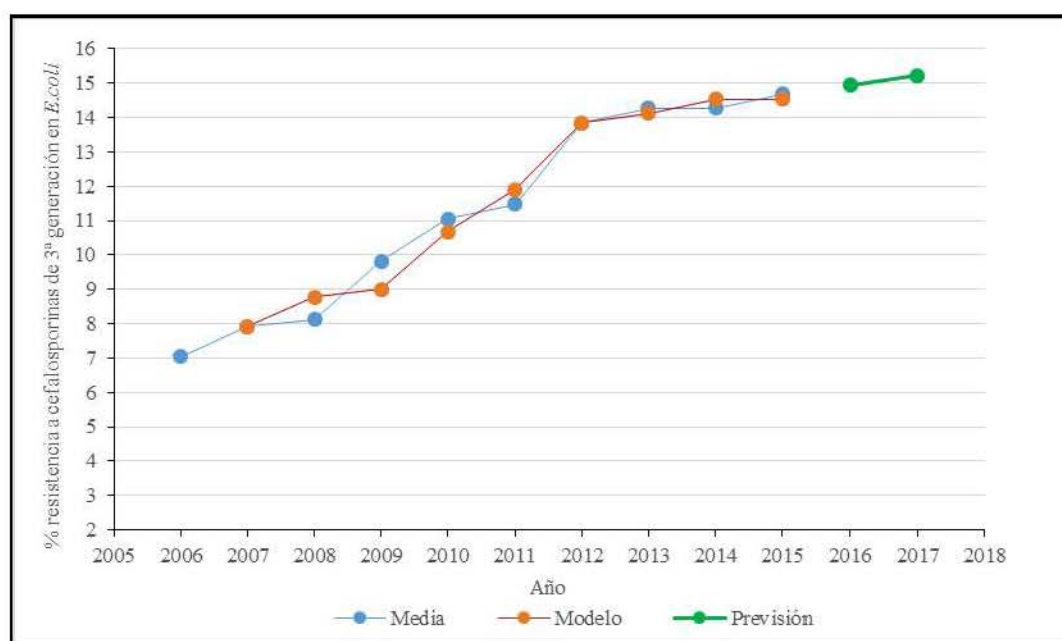
$$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 0,86830 + 1,4984i2012t - 2,09707i2013t$$

Aclaremos que como antes, el método de estimación de parámetros ha sido el de máxima verosimilitud.¹¹⁸ Es decir, según los resultados del estudio, las intervenciones que consideran el periodo a partir de 2012 y 2013 son significativas en el modelo. Como se observa, el coeficiente asociado a la variable $i2012t$ es positivo. Esto no nos sorprende pues en el examen visual de la serie se observa cómo del año 2011 al año 2012 hay un incremento considerable en la proporción de r/n . Por otro lado, el coeficiente asociado a $i2013t$ es negativo. De esta forma, tal y como se observaba visualmente en el gráfico de la serie, los saltos de pendiente de la serie disminuyen a partir del año 2013 con respecto a cómo eran antes de esa fecha. Así, aunque la serie siga creciendo, este

crecimiento es más lento, buscando incluso una cierta estabilidad. De esta forma, se confirma el cambio de tendencia en la serie a partir del año 2013.

El siguiente gráfico muestra las predicciones para los próximos años según el modelo ajustado en este informe. En este gráfico, la serie dibujada en azul es la media ponderada anual observada, siendo la roja el ajuste a una ecuación de ésta y la verde se corresponde con la predicción futura de la serie rn_t que se consigue con el modelo ajustado. Fijémonos en esta última predicción a futuro. Se observa que la serie se proyecta con una pendiente similar a la de los últimos años.

Figura 14. Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a C3G en *E. coli* (%)



Así los valores previstos de resistencias previstos para 2016 y 2017 serían de 14,94 y 15,21% respectivamente. El valor previsto para 2017 podría verse afectado por un valor de 2016 significativamente diferente al previsto por este modelo y que hiciera necesario incluir una nueva intervención en la serie.

2.3.2 Resistencia a C3G en *K. pneumoniae*

El modelo sugerido es el siguiente:

$$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 1,06660$$

Donde:

- Los instantes t en esta serie son anuales.
- rn_t representa el valor de la proporción r/n en el instante t .
- a_t es el error cometido
- El término 1,06660 de la ecuación es lo que se denomina como término constante del ajuste y no es más que una media aritmética de las diferencias.

Se quiere estudiar si intervenciones en los años 2012, 2013 y 2015 han tenido un impacto significativo sobre la serie, y si es así, cómo es esta influencia. Además, gráficamente en la serie se observa cómo es a partir del año 2014 cuando parece apreciarse un cambio de tendencia de la serie y ésta empieza a decrecer. Por esta razón, parece conveniente introducir una intervención que abarque el periodo desde el año 2014 en adelante. Éstas intervenciones en el modelo se introducen de la siguiente manera.

Para poder introducir la intervención de 2012 se crea una variable llamada $i2012t$ que vale 0 si el año es menor de 2012 y 1 si es mayor o igual que 2012. De igual forma, para modelar la intervención del año 2013 se crea la variable $i2013t$ que vale 0 si el año es menor de 2013 y 1 si es mayor o igual que 2013; y la variable $i2014t$ que vale 0 si el año es menor de 2014 y 1 si es mayor o igual a 2014. Por último, para modelar la intervención del año 2015 se crea la variable $i2015t$ valiendo 0 si el año es menor de 2015 y 1 si es mayor o igual que 2015.

Una vez creadas estas variables, se introducen en el modelo y se comprueba su significatividad por medio de los p-valores correspondientes. Así, introducimos las cuatro variables de intervenciones mencionadas en el modelo ajustado

previamente y evaluamos su significatividad, eliminando una a una las variables no significativas por orden de menos significancia. En este primer paso, los resultados que se obtienen son los siguientes:

Tabla 29(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en *K. pneumoniae*

Parametro	Estimador	ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA			Retardo	Variable	Desplazamiento
		Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)			
MU	1,1665	0,53082	2,2	0,028	0	RN	0
NUM1	0,3668	1,30024	0,28	0,7779	0	i2012	0
NUM2	-3,5456	1,67861	-2,11	0,00347	0	i2014	0
NUM3	1,5691	1,67861	0,93	0,3499	0	i2013	0
NUM4	0,0176	1,67861	0,01	0,9916	0	i2015	0

Fijando un nivel de significatividad $\alpha=0,1$, se tiene que como el p-valor asociado a la variable $i2015t$ es mayor que 0,1 y es el mayor de todos los p-valores, eliminamos esta variable en este primer paso.

Una vez eliminada, volvemos a evaluar el modelo resultante con las demás variables.

Tabla 29(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en *K. pneumoniae*

Parámetro	Estimador	ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA			Retardo	Variable	Desplazamiento
		Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)			
MU	1,1665	0,47479	2,46	0,014	0	RN	0
NUM1	0,3668	1,16299	0,32	0,7525	0	i2012	0
NUM2	-3,5368	1,30026	-2,72	0,0065	0	i2014	0
NUM2	1,5691	1,50141	1,05	0,296	0	i2013	0

Ahora, se observa que la variable con p-valor más alto y mayor que 0,1 es $i2012t$, luego la eliminamos y volvemos a examinar el modelo obtenido con las restantes variables.

Tabla 29(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en *K. pneumoniae*

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parámetro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
MU	1,22763	0,39957	3,07	0,0021	0	RN	0
NUM1	1,87477	1,05717	1,77	0,0762	0	i2013	0
NUM2	-3,5368	1,19872	-2,95	0,0032	0	i2014	0

En este punto, con un nivel de significatividad $\alpha = 0,1$, todas las variables que actualmente están en el modelo son significativas y, por tanto, no hay que eliminar ninguna más.

Antes de pasar a escribir el modelo e interpretar sus coeficientes, se comenta que el nuevo modelo SARIMA ajustado también teniendo en cuenta las intervenciones mencionadas anteriormente, cumple con los requisitos de la fase de contraste y la de predicción y validación.

De esta manera, se concluye que el último modelo ajustado en el que se han añadido los efectos de las variables $i2013t$ y $i2014t$ es adecuado. Con todo lo anterior, el modelo final al que se ha llegado y se ha comprobado que es adecuado es el siguiente:

$$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 1,22763 + 1,87477i2013t - 3,5368i2014t$$

El método de estimación de parámetros ha sido el de máxima verosimilitud.¹¹⁸

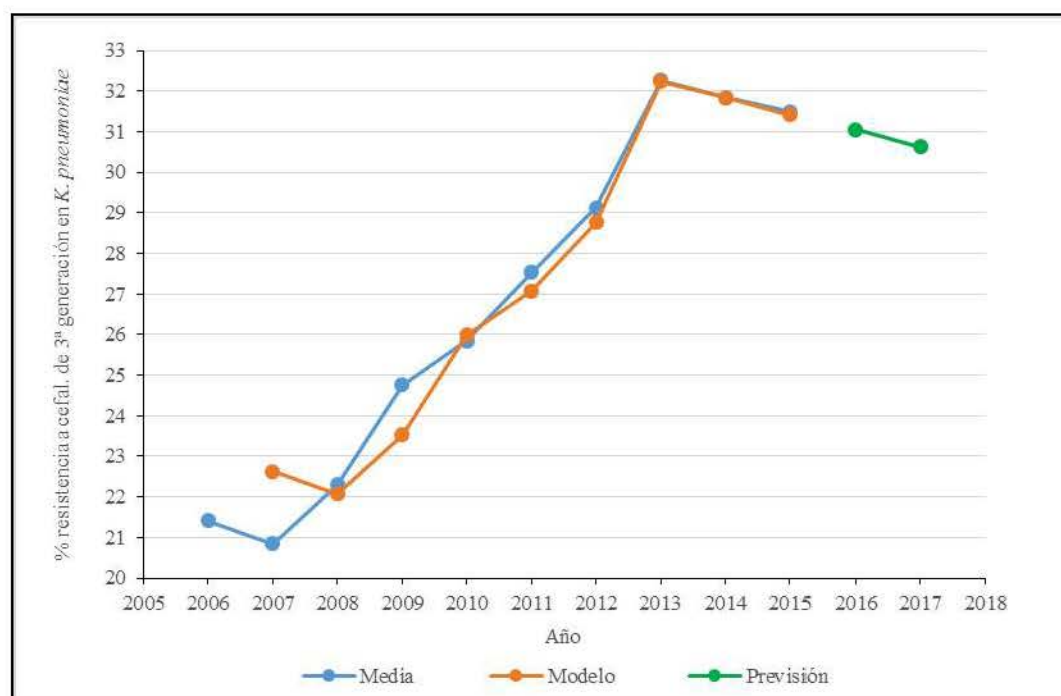
Así, las variables $i2013t$ y $i2014t$ son significativas en el modelo, mientras que las variables $i2012t$ y $i2015t$ no. Es decir, según los resultados del estudio, las intervenciones que consideran los periodos a partir de los años 2013 y 2014 son significativas en el modelo. Sin embargo, al menos con los datos actuales no se puede decir lo mismo de las intervenciones que abarcan desde los años 2012 y 2015. Como se observa, el coeficiente asociado a la variable $i2013t$ es positivo. Esto no nos sorprende pues gráficamente se observaba que en el año 2013 la serie crece con más potencia que en los inmediatamente anteriores.

Por otro lado, el coeficiente asociado a t es negativo. Esto se debe pues tal y como se observaba visualmente en el gráfico de la serie, a partir del año 2014, ésta sufre un cambio de tendencia y las proporciones de r/n comienzan a decrecer lentamente en vez de a crecer, como sucedía antes de dicho año.

El siguiente gráfico muestra las predicciones para los próximos años según el modelo ajustado en este informe. En este gráfico, la serie dibujada en azul es la media ponderada anual observada, la roja el modelo ajustado de ésta y la verde se corresponde con la predicción futura de la serie r_t , que se consigue con el modelo ajustado.

Observando esta última predicción a futuro se observa que la serie se proyecta con una pendiente decreciente similar a la de los últimos años.

Figura 15. Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a C3G en *K. pneumoniae* (%)



Así los valores previstos de resistencias previstos para 2016 y 2017 serían de 31,06 y 30,63% respectivamente. El valor previsto para 2017 podría verse

afectado por un valor de 2016 significativamente diferente al previsto por este modelo y que hiciera necesario incluir una nueva intervención en la serie.

2.3.3 Resistencia a C3G en *P. aeruginosa*

Tras comprobar que la varianza de la serie es estacionaria (es decir, varianza homocedástica, estacionaria en media y estacionaria en covarianzas), se ha realizado el ajuste de la serie mediante los gráficos de autocorrelaciones f.a.s y f.a.p. Esta fase de identificación sugiere que el modelo adecuado es un SARIMA (1,0,0)x(0,0,0) con constante significativa, es decir, tan sólo es necesario realizar un modelo autorregresivo de orden 1 ($p=1$).

Un inciso antes de continuar. El resto de las nueve series estudiadas se ajustan a un modelo SARIMA (0,1,0)x(0,0,0). Esta serie es la única que se ajusta a un modelo SARIMA distinto. Así, el modelo sugerido es el siguiente:

$$rn_t = 0,63103rn_{t-1} + a_t + 14,44590$$

Donde:

- Los instantes t en esta serie son anuales.
- rn_t representa el valor de la proporción r/n en el instante t .
- a_t es el error cometido
- El término 14,44590 de la ecuación es lo que se denomina como término constante del ajuste.

Se quiere estudiar si intervenciones en los años 2012, 2013 y 2015 han tenido un impacto significativo sobre la serie, y si es así, cómo es esta influencia. Además, tras la inspección visual de la serie y del pico que presenta en 2013 se van a incluir otras intervenciones: una variable intervención tipo pulso en el año 2013 y una variable que tenga en cuenta los años 2014 y 2015.

Éstas intervenciones en el modelo se introducen de la siguiente manera: Para poder introducir la intervención de 2012 se crea una variable llamada $i2012t$ que vale 0 si el año es menor de 2012 y 1 si es mayor o igual que 2012. De igual

forma, para modelar la intervención del año 2013 se crea la variable $i2013t$ que vale 0 si el año es menor de 2013 y 1 si es mayor o igual que 2013. Por último, para modelar la intervención del año 2015 se crea la variable $i2015t$ valiendo 0 si el año es menor de 2015 y 1 si es mayor o igual que 2015.

Para modelar el pico decreciente pronunciado en el año 2013 incluiremos también una variable tipo pulso en el año 2013 ($i2013pt$) que vale 1 para el año 2013 y 0 en caso contrario. Introduciremos también $i2014t$, que vale 0 si el año es menor de 2014 y 1 si es mayor o igual que 2014, para evaluar si realmente es significativo el comportamiento de la serie tras el pico en el año 2013.

Una vez creadas estas variables, se introducen en el modelo y se comprueba su significatividad por medio de los p-valores correspondientes. Así, introducimos las cinco variables de intervenciones mencionadas en el modelo ajustado previamente y evaluamos su significatividad, eliminando una a una las variables no significativas por orden de menos significancia. En este primer paso, los resultados que se obtienen son los siguientes:

Tabla 30(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en *P. aeruginosa*

Parametro	Estimador	ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA					
		Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
MU	13,88317	1,24169	11,18	<.0001	0	RN	0
AR1,1	0,76959	0,78383	0,98	0,3262	1	RN	0
NUM1	0,93877	1,10128	0,85	0,394	0	$i2012$	0
NUM2	1,56316	0,68878	2,27	0,0232	0	$i2014$	0
NUM3	-0,85637	0,82462	-1,04	0,299	0	$i2013$	0
NUM4	-0,05407	0,63698	-0,08	0,9324	0	$i2015$	0
NUM5	-0,26468	0	-Infy	<.0001	0	$i2013p$	0

Fijando un nivel de significatividad $\alpha=0,1$, se tiene que como el p-valor asociado a la variable $i2015t$ es mayor que 0,1 y es el mayor de todos los p-valores, eliminamos esta variable en este primer paso.

Una vez eliminada, volvemos a evaluar el modelo resultante con las demás variables.

Tabla 30(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en *P. aeruginosa*

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
MU	13,87561	1,01567	13,66	<.0001	0	RN	0
AR1,1	0,76657	0,66084	1,16	0,2461	1	RN	0
NUM1	0,93656	0,94571	0,99	0,322	0	i2012	0
NUM2	1,55676	0,5984	2,6	0,0093	0	i2014	0
NUM3	-0,86068	0,71315	-1,21	0,2275	0	i2013	0
NUM4	-0,26468	0	-Infy	<.0001	0	i2013p	0

Ahora, se observa que la variable con p-valor más alto y mayor que es i2012t, luego la eliminamos y volvemos a examinar el modelo obtenido con las restantes variables.

Tabla 30(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en *P. aeruginosa*

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
MU	14,2104	1,75718	8,09	<.0001	0	RN	0
AR1,1	0,89222	0,33545	2,66	0,0078	1	RN	0
NUM1	1,56409	0,75629	2,07	0,0386	0	i2014	0
NUM2	-0,87614	0,83246	-1,05	0,2926	0	i2013	0
NUM3	-0,26468	0	-Infy	<.0001	0	i2013p	0

En este nuevo modelo, la variable i2013t sigue siendo no significativa. Así, la eliminamos y valoramos el nuevo modelo obtenido.

Tabla 30(iv). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en *P. aeruginosa*

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
MU	14,2104	1,6022	8,87	<.0001	0	RN	0
AR1,1	0,89222	0,30638	2,91	0,0036	1	RN	0
NUM1	0,6881	1,24395	0,55	0,5802	0	i2014	0
NUM2	-1,14073	0,76022	-1,5	0,1335	0	i2013p	0

De nuevo, es necesario eliminar otra variable. En este caso, es la variable *i2014t*. Tras eliminarla, se obtiene el siguiente modelo:

Tabla 30(v). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en *P. aeruginosa*

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
MU	14,46656	1,65045	8,87	<.0001	0	RN	0
AR1,1	0,93646	0,14173	6,61	<.0001	1	RN	0
NUM1	-1,48959	0,33814	-4,41	<.0001	0	i2013p	0

En este nuevo modelo al que hemos llegado todas las variables son significativas con un nivel de significatividad $\alpha=0,1$. Ahora bien, obsérvese que el estimador del coeficiente del término AR(1) es 0.936, muy próximo a 1. Por esta razón, decidimos diferenciar la serie, de forma que en vez de tener $p=1$, se tenga $d=1$.

Como ya hemos comentado previamente cuando las intervenciones se utilizaban para modelar cambios en la tendencia de la serie, no había que diferenciarlas. Sin embargo, cuando servían para modelar cambios en el comportamiento de la propia serie (saltos o picos) sí. Por ello, al tener que diferenciar en este paso anterior la serie rn_t , la única variable que también hay que diferenciar es la variable tipo pulso $i2013pt$. Dicho esto, el modelo al que se llega es el siguiente:

Tabla 30(vi). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a C3G en *P.aeruginosa*

Parametro	Estimador	ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA					
		Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
MU	0,30196	0,11805	2,56	0,0105	0	RN	0
NUM1	-1,49225	0,25043	-5,96	<.0001	0	i2013p	0

En el que la variable de intervención sigue siendo significativa. Así, este modelo es el elegido finalmente.

Antes de pasar a escribir el modelo e interpretar sus coeficientes, se comenta que el nuevo modelo SARIMA ajustado también teniendo en cuenta las intervenciones mencionadas anteriormente, cumple con los requisitos de la fase de contraste y la de predicción y validación. De esta manera, se concluye que el último modelo ajustado en el que se ha añadido el efecto de la variable *i2013pt* es adecuado.

Con todo lo anterior, el modelo final al que se ha llegado y se ha comprobado que es adecuado es el siguiente:

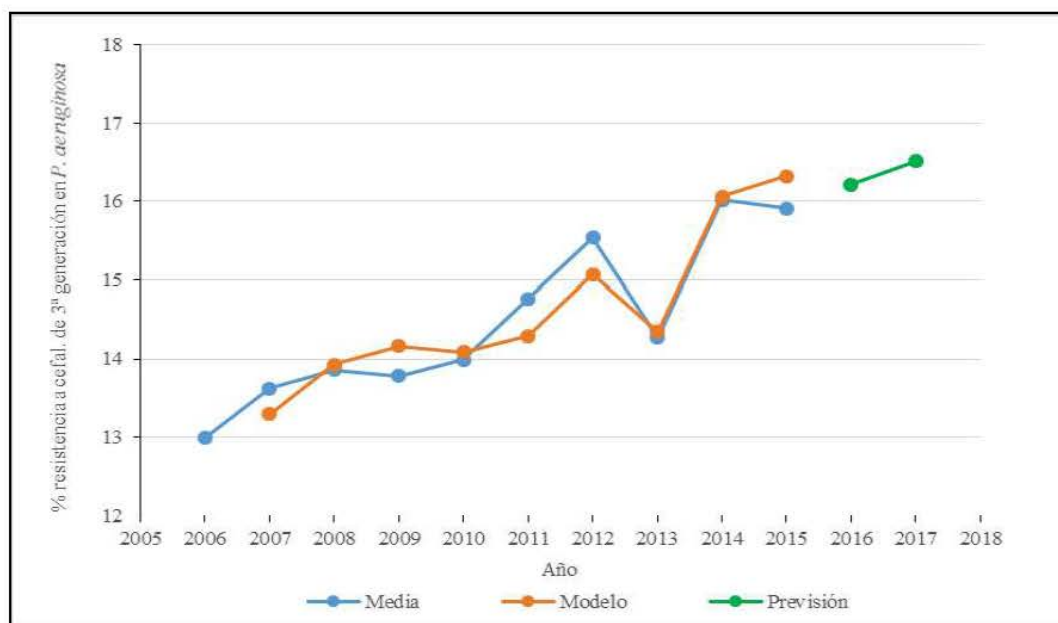
$$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 0,30196 - 1,49225(i2013pt - i2013pt_{-1})$$

Aclaremos que como antes, el método de estimación de parámetros ha sido el de máxima verosimilitud.¹¹⁸

Así, la variable *i2013pt* es significativa en el modelo, mientras ninguna de las demás lo es. Es decir, según los resultados del estudio, la intervención que modela únicamente el salto en el año 2013 es significativa en el modelo. Como se observa, el coeficiente asociado a la variable es negativo, de forma que modela correctamente el pico decreciente en dicho año.

El siguiente gráfico muestra las predicciones para los próximos dos años según el modelo ajustado.

Figura 16. Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a C3G en *P. aeruginosa* (%)



La serie dibujada en azul es la media ponderada anual observada; la roja es el modelo ajustado de ésta y la verde se corresponde con la predicción futura de la serie m_t que se consigue con el modelo ajustado. Así podemos ver la serie se proyecta con una pendiente creciente similar a la media del histórico, sin ningún cambio de tendencia. No obstante, el comportamiento anómalo en el 2013 disminuye la fiabilidad de estas predicciones.

3 CARBAPENEMAS

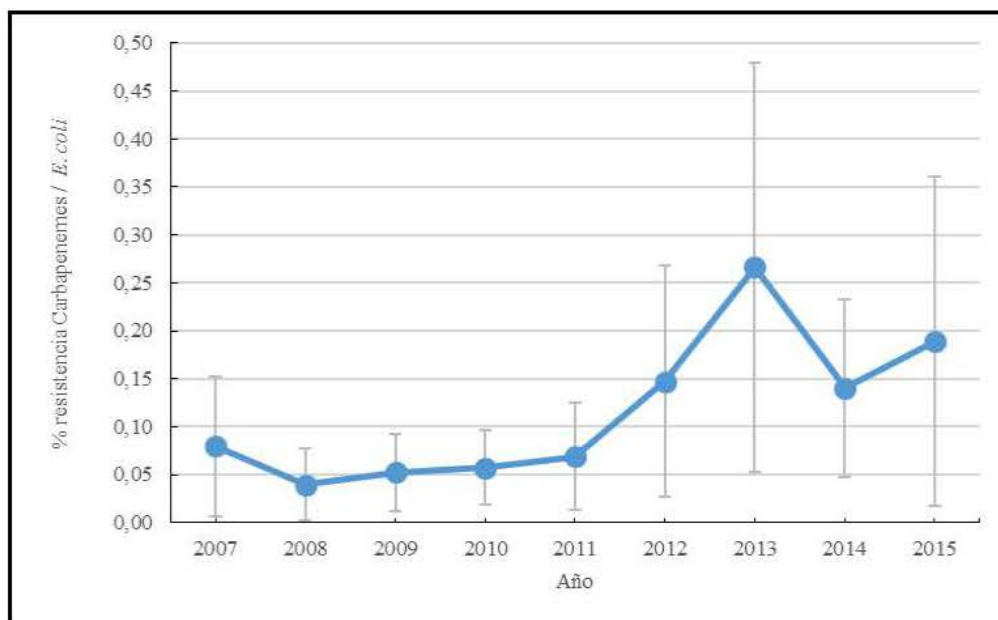
3.1 Evolución de las resistencias a carbapenemas

3.1.1 Resistencia a carbapenemas en *Escherichia coli*

Tabla 31. Niveles de resistencia a carbapenemas en *Escherichia coli*

Año	Media	Desviación Estandar	N	I.C. (95%)
2007	0,08	0,19	26	0,07
2008	0,04	0,10	26	0,04
2009	0,05	0,11	26	0,04
2010	0,06	0,10	26	0,04
2011	0,07	0,14	26	0,06
2012	0,15	0,31	26	0,12
2013	0,27	0,56	26	0,21
2014	0,14	0,24	26	0,09
2015	0,19	0,45	26	0,17

Figura 17. Niveles de resistencia a carbapenemas en *E. coli*



Niveles de resistencia a carbapenemas en *E. coli* en la zona EU (%). El principal hecho destacable de esta serie es que la resistencia no ha llegado a superar el 0,3%

(0,48 % tomando intervalos de confianza al 95% para el año 2013) entre 2007 y 2015, oscilando en estos años entre el 0,04% y el 0,27%. Aunque entre 2011 y 2013 inicio un aumento que parecía exponencial pasando de 0,07 en 2011 a 0,27 en 201, en 2014 cayó a 0,14% rompiendo esa posible tendencia.

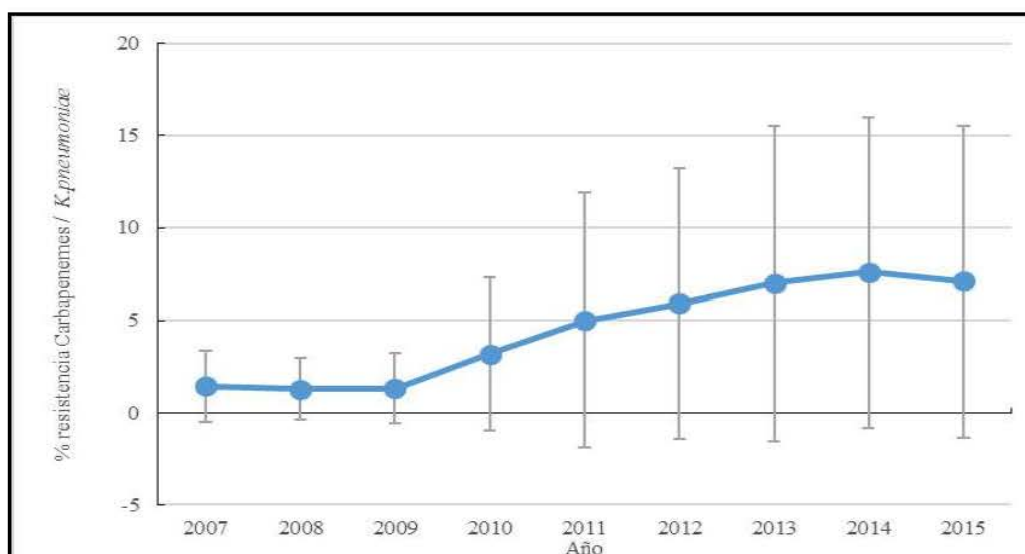
La resistencia ha doblado su valor entre 2007 y 2015. No obstante, estos valores presentan a *E. coli* aisladas de pacientes bacteriémicos en Europa como sensibles a la familia de los carbapenemes en más de un 99% de los casos.

Esta serie se mueve en un rango de resistencia muy diferente al del resto de series estudiadas.

3.1.2 Resistencia a carbapenemas en *Klebsiella pneumoniae*

Tabla 32. Niveles de resistencia a carbapenemas en *Klebsiella pneumoniae*

Año	Media	Desviación estándar	N	I.C. (95%)
2007	1,44	5,06	26	1,94
2008	1,28	4,35	26	1,67
2009	1,33	5,02	26	1,93
2010	3,19	10,76	26	4,14
2011	5,01	18,00	26	6,92
2012	5,91	19,08	26	7,34
2013	7,00	22,20	26	8,53
2014	7,58	21,88	26	8,41
2015	7,08	21,96	26	8,44

Figura 18. Niveles de resistencia a carbapenemas en *Klebsiella pneumoniae*

Niveles de resistencia a carbapenemas en *K. pneumoniae* en la zona EU (%). Se han estudiado los valores en 9 años consecutivos desde 2007 a 2015. Desde 2007 a 2009 las resistencias alcanzaron el 1,44, 1,28 y 1,33 % de las muestras analizadas.

Desde 2009 comienza un incremento incesante de las resistencias en 2010 (3,19%), 2011 (5,01%), 2012 (5,91%), 2013 (7%), y 2014 (7,58) siendo este valor el más alto de la serie, que rompe su tendencia al alza con un valor de 7,08% en 2015.

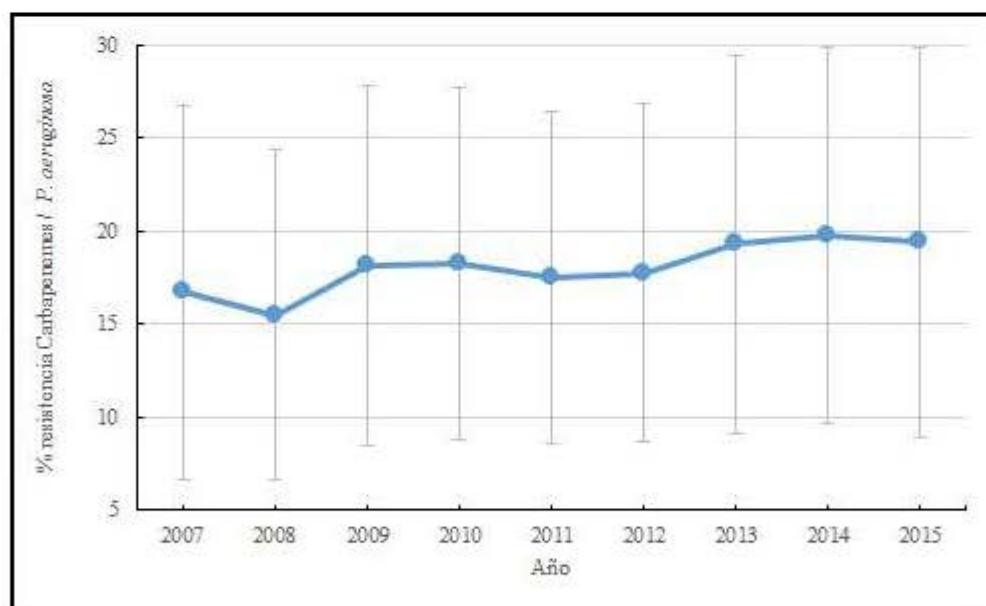
Si la media ha aumentado 4,91 veces en este periodo, la desviación típica lo ha hecho en 4,33 veces. Existe dispersión importante en los datos que forman las medias ponderadas debido a que existen países con resistencias importantes y otros con valores cercanos a cero.

3.1.3 Resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa*

Tabla 33. Niveles de resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa*

Año	Media	Desviación estándar	N	L.C. (95%)
2007	16,72	26,64	27	10,05
2008	15,49	23,62	27	8,91
2009	18,13	25,64	27	9,67
2010	18,22	25,03	27	9,44
2011	17,50	23,62	27	8,91
2012	17,74	24,11	27	9,09
2013	19,26	26,93	27	10,16
2014	19,70	26,81	27	10,11
2015	19,38	27,76	27	10,47

Figura 19. Niveles de resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa*



Niveles de resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa* en la zona EU (%). Los 9 registros anuales de los valores medios estudiados oscilan entre el 15,49% y el 19,70%. En 2007 se parte de un valor de 16,72%, bajando 1,23 hasta 15,49% en 2008 e incrementándose hasta 18,13 en 2009 y 18,22 en 2010. Tras bajar ligeramente hasta 17,50 y 17,74 en 2011 y 2012 se elevó por encima del 19% en 2013, 2014 y 2015. En los tres últimos años con datos disponibles la resistencia a

carbapenemas en pacientes con bacteriemia infectados con *Pseudomonas aeruginosa* en la Unión Europea alcanza un más que inquietante 19%.

Tabla 34. Resumen de prevalencias de resistencias a carbapenemas (%)

MICROORG.	AÑO									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<i>E. coli</i>	-	0,08	0,04	0,05	0,06	0,07	0,15	0,27	0,14	0,19
<i>K. pneumoniae</i>	-	1,44	1,28	1,33	3,19	5,01	5,91	7,00	7,58	7,08
<i>P. aeruginosa</i>	-	16,72	15,49	18,13	18,22	17,50	17,74	19,26	19,70	19,38

Las diferentes series se mueven en rangos muy diferentes. Desde los valores de resistencias a carbapenemas en *E. coli* que oscilan en toda la serie entre el 0,04 y el 0,27 % a los datos de resistencias en *P. aeruginosa* que lo hacen entre el 15,49% al 19,70%.

Todas las series comparten un patrón ascendente, con valores al inicio de la misma que son inferiores a los alcanzados al final. En las siguientes gráficas se puede observar la diferente evolución que presenta la prevalencia de las resistencias de cada antibiótico en los diferentes microorganismos estudiados:

Figura 20. Resumen de prevalencias de resistencias a carbapenemas (%)

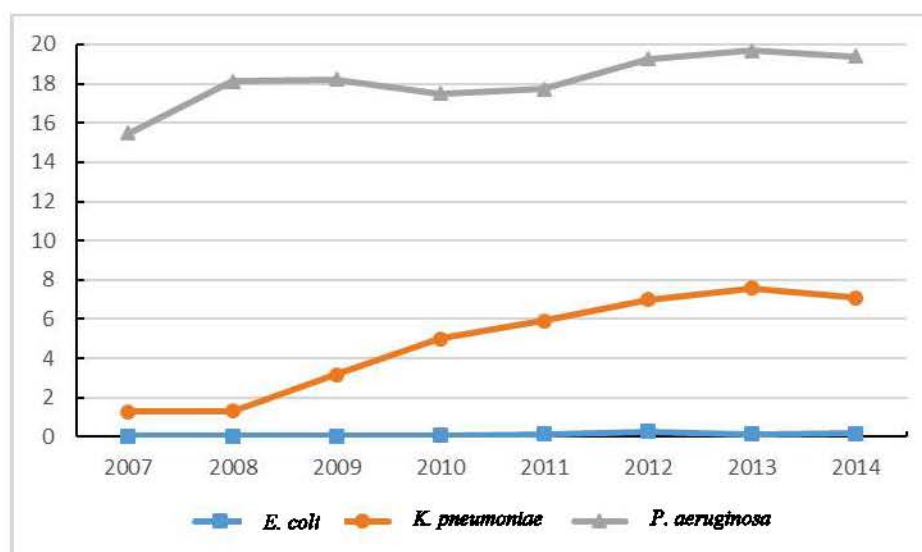


Tabla 35. Relación entre la media ponderada en los diferentes años con relación al valor inicial de cada serie de resistencia a carbapenemas

MICROORG.	AÑO									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<i>E. coli</i>	-	1,00	0,49	0,66	0,72	0,87	1,85	3,35	1,76	2,37
<i>K. pneumoniae</i>	-	1,00	0,89	0,92	2,21	3,47	4,09	4,85	5,25	4,90
<i>P. aeruginosa</i>	-	1,00	0,93	1,08	1,09	1,05	1,06	1,15	1,18	1,16

Destaca el valor de las resistencias a carbapenemas en *K. pneumoniae* que se ha multiplicado por 4,9 desde 2006 a 2015. De las otras dos series destacar el menor crecimiento de la resistencia en *P. aeruginosa* que en *E. coli*, siempre hablando en términos relativos.

Tabla 36. Coeficiente de variación (%), como cociente entre la desviación típica y la media ponderada, en las series de resistencia a carbapenemas

MICROORG.	AÑO									
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
<i>E.coli</i>	-	238%	248%	202%	174%	209%	213%	208%	172%	237%
<i>K. pneumoniae</i>	-	350%	340%	378%	337%	359%	323%	317%	289%	310%
<i>P. aeruginosa</i>	-	159%	152%	141%	137%	135%	136%	140%	136%	143%

Aun moviéndonos en valores especialmente altos en las tres series destacan las series de resistencias a carbapenemas en *E. coli* y *K. pneumoniae*, con valores con encima del 200 y del 300 %. La razón que subyace a dicha dispersión se encuentra en estos casos en la coexistencia de países donde no se han encontrado resistencias a carbapenemas en estas bacterias con otros donde las resistencias son especialmente importantes, incluso por encima del 30%. Esto provoca que la dispersión, de entrada elevada debido a los factores de ponderación, se encuentre maximizada debido a la disparidad de prevalencias en los países que contribuyen a la serie histórica.

3.2 Evaluación de las variaciones interanuales de media y varianza de las resistencias a carbapenemas mediante ANOVA

3.2.1 Resistencia a carbapenemas en *Escherichia coli*

Las diferencias en las resistencias a carbapenemas en *E. coli* en la UE entre los años 2007 y 2015 no son estadísticamente significativas ($F(2,699, 67,463) = 2,431, p = 0,079$). El valor p es cercano a 0,05 pero superior.

La prueba de contraste dentro de sujetos evidenció la ausencia de variaciones estadísticamente significativas en la prevalencia de la resistencia a carbapenemas en *E. coli* para cualquier periodo de la serie estudiada.

3.2.2 Resistencia a carbapenemas en *Klebsiella pneumoniae*

Las diferencias en las resistencias a carbapenemas en *K. pneumoniae* en la UE entre los años 2007 y 2015 no son estadísticamente significativas ($F(1,076, 26,897) = 2,026, p = 0,166$).

La prueba de contraste dentro de sujetos muestra la ausencia de variaciones estadísticamente significativas en la prevalencia de la resistencia a carbapenemas en *K. pneumoniae* para cualquier periodo de la serie estudiada.

3.2.3. Resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa*

Las diferencias en las resistencias a carbapenemas en *P. aeruginosa* en la UE entre los años 2007 y 2015 no son estadísticamente significativas ($F(1,975, 51,338) = 0,784, p = 0,460$).

La prueba de contraste dentro de sujetos muestra la ausencia de variaciones estadísticamente significativas en la prevalencia de la resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa* para cualquier periodo de la serie estudiada.

3.3 Modelización de serie temporal. Detección de cambios de tendencia mediante SARIMA.

3.3.1 Resistencia a carbapenemas en *E. coli*

Un análisis visual de la serie demuestra que la resistencia a carbapenemas en *E. coli* es muy baja y constante en el tiempo, habiéndose mantenido desde 2007 hasta 2015 en valores medios entre el 0,03 y el 0,27%. Realmente estos valores por si mismos disminuyen la necesidad de realizar un análisis más detallado de cambios de tendencia en la serie, escalones o pulsos y en todo caso ponen en un segundo plano las conclusiones que se pueda extraer de los mismos. Lo verdaderamente destacable es que menos del 0,3% de las muestras de pacientes infectados con *E. coli* en la UE en su conjunto resultan resistentes a carbapenemas (99,7% de susceptibilidad). No existen valores de resistencia tan bajos en ninguna de las series estudiadas.

Dicho lo cual hemos procedido a modelizar la serie de resistencia al igual que con las anteriores para poder extraer conclusiones de su evolución en el tiempo.

Este análisis visual nos hace pensar que quizás sea más adecuado modelar los comportamientos en los años 2012 y 2013 como una variable de intervención tipo pulso pues introducir aquí mediante intervenciones un efecto de cambio de tendencia o escalón en la serie a partir de los años 2012 o 2013 en adelante no tiene sentido pues gráficamente se observa que no ocurre tal cosa.

El modelo inicial sin intervenciones sugerido tiene la siguiente ecuación:

$$rn_t = rn_{t-1} + a_t$$

Siendo que:

- Los instantes t en esta serie son anuales.
- rn_t representa el valor de la proporción r/n en el instante t .
- a_t es el error cometido.

Se trata por tanto de un modelo donde cada valor viene principalmente marcado por el dato anterior y el único elemento de variación sería el del error cometido en la predicción en cada caso. Esto se debe a los cambiantes comportamientos de la serie a lo largo del tiempo, sin una tendencia o patrón definidos, que al igual que en las series anteriores se intentarán modelizar con el empleo de intervenciones.

Tras encontrar un modelo SARIMA adecuado a la serie temporal, pasamos a estudiar sus intervenciones, es decir, sucesos ajenos a ella que pueden afectar a su comportamiento. En este caso, se quiere comprobar intervenciones en los años 2010, 2012, 2013 y 2015 que hayan tenido un impacto sobre la serie, y si es así, cómo es esta influencia.

Como hemos comentado en el examen visual de la serie, los efectos en los años 2012 y 2013 se introducirán de manera distinta a lo expuesto en series anteriores pues el análisis gráfico del comportamiento de la serie así lo sugiere. A la hora de diseñar las intervenciones se ha considerado que todas sean de tipo escalón para los años 2010 y 2015, y de tipo pulso para 2012 y 2013. Por lo tanto, i_{2010t} y i_{2015t} valen 0 por debajo de 2010 y 2015; y tienen un valor de 1 en los años iguales o superiores a estos mismos años, respectivamente.

Para modelar los años 2012 y 2013 incluiremos también dos variables tipo pulso en los años 2012 y 2013 (i_{2012pt} y i_{2013pt}) que vale 1 para los años 2012 o 2013 y 0 en caso contrario, respectivamente.

Así, introducimos las variables de intervenciones mencionadas previamente en el modelo ajustado y evaluamos su significatividad, eliminando una a una las variables no significativas por orden de menos significancia. En el modelo inicial, los resultados que se obtienen son los siguientes:

Tabla 37(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en *E. coli*

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	0,01878	0,02027	0,93	0,3544	0	i2010	0
NUM2	0,02832	0,04533	0,62	0,5321	0	i2015	0
NUM3	0,12295	0,02867	4,29	< 0,0001	0	i2013p	0
NUM4	-0,007175	0,04533	-0,16	0,8742	0	i2012p	0

Para la selección de variables en el modelo vamos a fijar un nivel de significatividad de. Como se observa, en este modelo inicial, la variable menos significativa es i2012pt y por tanto es la primera en ser eliminada. El nuevo modelo obtenido queda como a continuación:

Tabla 37(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en *E. coli*

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	0,01734	0,01627	1,07	0,2865	0	i2010	0
NUM2	0,02976	0,03985	0,75	0,4552	0	i2015	0
NUM3	0,12295	0,02572	4,78	< 0,0001	0	i2013p	0

En este nuevo modelo, la siguiente variable a eliminar es i2015t por ser la menos significativa. Tras eliminarla se llega a los siguientes resultados.

Tabla 37(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en *E. coli*

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	0,0223	0,01429	1,56	0,1187	0	i2010	0
NUM2	0,12295	0,02476	4,97	< 0,0001	0	i2013p	0

En este paso, es la variable $i2013p$ la que debe ser eliminada. El modelo resultante es el siguiente:

Tabla 37(iv). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en *E.coli*

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	0,12295	0,02718	4.52	< 0,0001	0	i2013p	0

Como vemos, en este nuevo modelo obtenido, fijando un nivel de significatividad $\alpha=0,1$, la variable restante es significativa. Por tanto, aquí termina el proceso de selección de variables para el modelo. Antes de pasar a escribir el modelo e interpretar sus coeficientes, se comenta que el nuevo modelo SARIMA ajustado teniendo en cuenta las intervenciones mencionadas anteriormente cumple con los requisitos de la fase de contraste y la de predicción y validación. De esta manera, se concluye que el último modelo ajustado en el que se ha añadido el efecto de la variable $i2013p$ es adecuado. Con todo lo anterior, el modelo final al que se ha llegado y se ha comprobado que es adecuado es el siguiente:

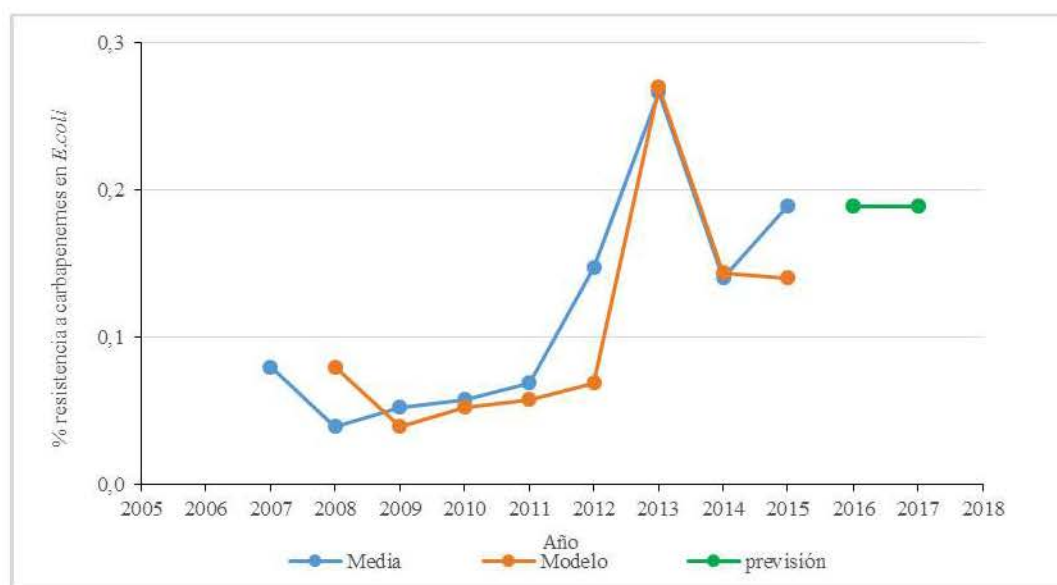
$$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 0,12295(i2013p_t - i2013p_{t-1})$$

Aclaremos que como antes, el método de estimación de parámetros ha sido el de máxima verosimilitud.¹¹⁸ Así, la única variable de intervención que ha resultado ser significativa de entre todas las propuestas es $i2013p$, mientras que el resto no lo son. Es decir, según los resultados del estudio, el pico creciente en el año 2013 es realmente relevante, pues la variable de intervención que lo ha modelado ha resultado ser significativa. Como se observa, el coeficiente asociado a la variable es positivo, pues lo que está modelando, como ya hemos comentado anteriormente, es el pico creciente. Este cambio de tendencia tan drástico en un solo año no parece coherente con el tipo de serie de estudio. No obstante, al movernos en resistencias tan bajas cualquier pequeño cambio en términos

absolutos en un país con importancia a la hora de ponderar puede tener relevancia en la media europea de resistencia representada gráficamente.

El siguiente gráfico muestra las predicciones para los próximos dos años según el modelo ajustado en este informe:

Figura 21. Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a carbapenemas en *E. coli*



El siguiente gráfico muestra tres series de datos: en azul la media ponderada anual observada; en rojo el modelo ajustado de ésta y en verde la predicción futura a dos años de la serie m_t que se consigue con el modelo ajustado.

Como cabe esperar prestando atención al modelo propuesto, las predicciones para los próximos dos años son exactamente el valor de la serie en el año 2015, pues el modelo se fija tan sólo en el dato anterior y no hay ninguna variable de intervención que afecte también al futuro. Es decir, el modelo es tan sencillo que la predicción que hace es exactamente la misma que el valor de la serie en el año 2015. Por esta razón, esta predicción no es muy fiable, ya que sólo recoge el comportamiento de la serie en el año inmediatamente anterior, no se fija en el comportamiento de la serie en varios años anteriores o en intervenciones a futuro.

3.3.2 Resistencia a carbapenemas en *K. pneumoniae*

Un análisis visual de la serie temporal muestra que hasta el año 2009 la tendencia de la serie se mantiene constante y bastante estable. Sin embargo, a partir del año 2010 y hasta el 2014, la serie pasa a tener una tendencia creciente. Esto es quizás lo más llamativo de la serie. Por último, en el año 2015, tras cinco años de crecimiento continuo, la serie decrece.

El modelo sugerido tiene la siguiente ecuación:

$$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 0,70013$$

Siendo que:

- Los instantes t en esta serie son anuales.
- rn_t representa el valor de la proporción r/n en el instante t .
- a_t es el error cometido.
- El valor 0.70013 es la constante del modelo.

Tras encontrar un modelo SARIMA adecuado a la serie temporal, pasamos a estudiar sus intervenciones, es decir, sucesos ajenos a ella que pueden afectar a su comportamiento. En este caso, se quiere comprobar intervenciones en los años 2010 (rotura de estabilidad y primer crecimiento), 2012, 2013 (pequeñas variaciones dentro de la tendencia creciente) y 2015 (donde tras cinco años de crecimiento la serie decrece) que hayan tenido un impacto sobre la serie, y si es así, cómo es esta influencia.

A la hora de diseñar las intervenciones se ha considerado que todas sean de tipo escalón. Por lo tanto, i_{2010t} , i_{2012t} , i_{2013t} y i_{2015t} valen 0 por debajo de 2010, 2012, 2013 y 2015; y tienen un valor de 1 en los años iguales o superiores a estos mismos años, respectivamente.

Así, introducimos las variables de intervenciones mencionadas previamente en el modelo ajustado y evaluamos su significatividad, eliminando una a una las

variables no significativas por orden de menos significancia. En el modelo inicial, los resultados que se obtienen son los siguientes:

Tabla 38(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en *K. pneumoniae*

Parametro	Estimador	ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA					
		Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
MU	-0,0616	0,1533	-0,4	0,6878	0	RN	0
NUM1	1,905	0,21679	8,79	< 0,0001	0	i2010	0
NUM2	-0,9621	0,26551	-3,62	0,0003	0	i2012	0
NUM3	-0,0428	0,26551	-0,16	0,8719	0	i2013	0
NUM4	-1,3594	0,26551	-5,12	< 0,0001	0	i2015	0

Para la selección de variables en el modelo vamos a fijar un nivel de significatividad $\alpha = 0,1$. Como se observa, en este modelo inicial, la variable menos significativa es *i2013t* y por tanto es la primera en ser eliminada.

El nuevo modelo obtenido queda como a continuación:

Tabla 38(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en *K. pneumoniae*

Parametro	Estimador	ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA					
		Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
MU	-0,0616	0,13333	-0,46	0,6441	0	RN	0
NUM1	1,905	0,18856	10,1	< 0,0001	0	i2010	0
NUM2	-0,99063	0,17213	-5,76	< 0,0001	0	i2012	0
NUM3	-1,37637	0,21773	-6,31	< 0,0001	0	i2015	0

En este nuevo modelo hay que eliminar la constante del modelo, obteniendo el siguiente modelo:

Tabla 38(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en *K. pneumoniae*

Parametro	Estimador	ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA					
		Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	1,8434	0,1224	15,06	< 0,0001	0	i2010	0
NUM2	-0,99063	0,15801	-6,27	< 0,0001	0	i2012	0
NUM3	-1,37367	0,19987	-6,87	< 0,0001	0	i2015	0

Como vemos, en este nuevo modelo obtenido, fijando un nivel de significatividad $\alpha = 0,1$, todas las variables del modelo son significativas. Por tanto, aquí termina el proceso de selección de variables en el modelo.

Antes de pasar a escribir el modelo e interpretar sus coeficientes, se comenta que el nuevo modelo SARIMA ajustado teniendo en cuenta las intervenciones mencionadas anteriormente cumple con los requisitos de la fase de contraste y la de predicción y validación. De esta manera, se concluye que el último modelo ajustado en el que se han añadido los efectos de las variables $i2010t$, $i2012t$ y $i2015t$ es adecuado. Con todo lo anterior, el modelo final al que se ha llegado y se ha comprobado que es adecuado es el siguiente:

$$rn_t = rn_{t-1} + \alpha_t + 1,84340i2010t - 0,99063i2012t - 1,37367i2015t$$

Como en los casos anteriores antes, el método de estimación de parámetros ha sido el de máxima verosimilitud.¹¹⁸

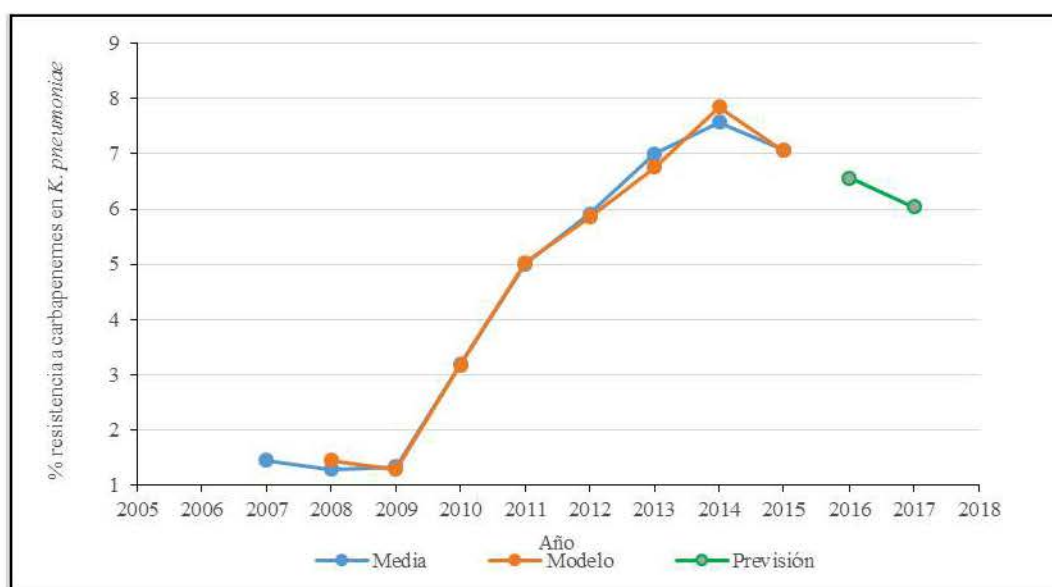
Así, las variables $i2010t$, $i2012t$ y $i2015t$ resultan significativas en el ajuste de la serie 8, mientras que el resto no lo son. Es decir, según el estudio, en los años 2010, 2012 y 2015 la serie tiene cambios de tendencia significativos.

Para comentar cómo afectan las variables en el ajuste de la serie, estudiamos sus coeficientes asociados. Por ejemplo, la variable de intervención $i2010t$ tiene un coeficiente asociado positivo. Esto se debe pues, como ya se ha comentado, a partir de este año la serie pasa de tener una tendencia prácticamente constante a tener una evidente tendencia creciente.

Si se analiza más a detalle el gráfico, se observa como a partir del año 2012 la serie, aun siendo creciente, crece a una velocidad menor. Por ello, el coeficiente de la variable t_{2012t} es negativo. Esto nos estaría diciendo que a partir del año 2012 las resistencias al antibiótico carbapenemas sobre el microorganismo *K. pneumoniae* crecen a una velocidad menor a cómo lo hacían en el periodo anterior, es decir, cambia la tendencia. Por su parte, la variable t_{2015t} tiene un coeficiente negativo pues en este año la serie decae, tanto que pasa de tener tendencia creciente a decreciente. Así, las resistencias antibióticas disminuyeron considerablemente en este año.

El siguiente gráfico muestra las predicciones para los próximos dos años según el modelo ajustado en este informe. El siguiente gráfico muestra en color azul la media ponderada anual observada; en rojo el modelo ajustado de los datos observados tras aplicar las intervenciones tipo escalón de cambio de tendencia y en verde la predicción futura a dos años de la serie m_t que se consigue con el modelo ajustado.

Figura 22. Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a carbapenemas en *K. pneumoniae* (%)



La predicción que hace el modelo propuesto para los próximos dos años 2016 y 2017 recoge la tendencia decreciente que comienza en el año 2015, con valores esperados de 6,56% y 6,04% respectivamente. Aunque la resistencia había aumentado de forma preocupante de un 1% a un 8% entre 2009 y 2014 (de un 1% a un 5% entre 2009 y 2011 y más paulatinamente de un 5% a un 8% entre 2011 y 2014) quedan demostrados los cambios de tendencia en 2010 (aumento) 2012 (ralentización del aumento) y 2015 (disminución de la resistencia a antibióticos).

3.3.3 Resistencia a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa*

La serie parece tener un comportamiento bastante aleatorio, sin tener una tendencia general creciente, decreciente o constante clara. Quizás lo más relevante de la serie es que en el año 2009 parece haber un escalón (salto de nivel) a un nivel superior. Este fenómeno lo modelaremos mediante intervenciones y así comprobaremos si es lo suficiente relevante como para ser significativo en el ajuste del modelo.

El modelo inicial sin intervenciones sugerido tiene la siguiente ecuación:

$$rn_t = rn_{t-1} + a_t$$

Siendo que:

- Los instantes t en esta serie son anuales.
- rn_t representa el valor de la proporción r/n en el instante t .
- a_t es el error cometido.

Se trata por tanto de un modelo donde cada valor viene principalmente marcado por el dato anterior y el único elemento de variación sería el del error cometido en la predicción en cada caso. Esto se debe a los cambiantes comportamientos de la serie a lo largo del tiempo, sin una tendencia o patrón definidos, que al igual que en las series anteriores se intentarán modelizar con el empleo de intervenciones.

Considerando las intervenciones realizadas en series anteriores para carbapenemas pasamos a diseñar las intervenciones. Así se incluyen intervenciones tipo escalón $i2009t$, $i2010t$ y $i2015t$ que valen 0 por debajo de 2009, 2010 y 2015; y tienen un valor de 1 en los años iguales o superiores a estos mismos años, respectivamente. La inspección visual de la serie sugiere realizar intervenciones tipo pulso para los años 2011 – 2012, para intentar modelar el descenso sufrido por la serie en estos dos años; y 2013 – 2014 persiguiendo modelar el ascenso sufrido por la serie en estos dos años. Así incluiremos las variable tipo pulso $i2011/12pt$ e $i2013/14pt$ que vale 1 para los años 2011 o 2012 y 2013 o 2014; y tiene un valor de 0 en caso contrario, respectivamente.

Así, introducimos las variables de intervenciones mencionadas previamente en el modelo ajustado y evaluamos su significatividad, eliminando una a una las variables no significativas por orden de menos significancia.

En el modelo inicial, los resultados que se obtienen son los siguientes:

Tabla 39(i). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa*

Parametro	Estimador	ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA					
		Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	2,6516	0,91793	2,89	0,0039	0	$i2009$	0
NUM2	-0,34865	1,12423	-0,31	0,7565	0	$i2011/12p$	0
NUM3	0,8646	1,12423	0,77	0,4419	0	$i2013/14p$	0
NUM4	-0,4654	1,29815	-0,36	0,72	0	$i2015$	0
NUM5	0,084	0,91793	0,09	0,9271	0	$i2010$	0

Para la selección de variables en el modelo vamos a fijar un nivel de significatividad de $\alpha=0,1$. Como se observa, en este modelo inicial, la variable menos significativa es $i2010t$ y por tanto es la primera en ser eliminada. El nuevo modelo es el siguiente:

Tabla 39(ii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en *P.aeruginosa*

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	2,6516	0,79606	3,33	0,0009	0	i2009	0
NUM2	-0,26465	0,5629	-0,47	0,6382	0	i2011/12p	0
NUM3	0,9486	0,5629	1,69	0,0919	0	i2013/14p	0
NUM4	-0,3814	0,79606	-0,48	0,6319	0	i2015	0

En este modelo, la variable menos significativa es i2011/12pt, luego la eliminamos del modelo.

El modelo resultante queda como a continuación:

Tabla 39(iii). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa*

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	2,6516	0,79606	3,33	0,0009	0	i2009	0
NUM2	0,9486	0,5172	1,83	0,0666	0	i2013/14p	0
NUM3	-0,3814	0,73143	-0,52	0,6021	0	i2015	0

En este caso la variable que debe ser eliminad es i2015t, dando lugar a los siguientes resultados.

Tabla 39(iv). Significatividad de intervenciones introducidas en el modelo de resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa*

ESTIMACIÓN DE PROBABILIDAD MÁXIMA							
Parametro	Estimador	Error estándar	Valor t	Aprox Pr > (t)	Retardo	Variable	Desplazamiento
NUM1	2,6516	0,68561	3,87	0,0001	0	i2009	0
NUM2	0,9486	0,4848	1,96	0,0504	0	i2013/14p	0

En este nuevo modelo obtenido, fijando un nivel de significatividad de 0,1, todas las variables del modelo son significativas. Por tanto, aquí termina el proceso de selección de variables para el modelo. Antes de pasar a escribir el modelo e interpretar sus coeficientes, se comenta que el nuevo modelo SARIMA ajustado teniendo en cuenta las intervenciones mencionadas anteriormente cumple con los requisitos de la fase de contraste y la de predicción y validación. De esta manera, se concluye que el último modelo ajustado en el que se han añadido los efectos de las variables $i2009_t$ diferenciada una vez e $i2013/14_{pt}$ es adecuado.

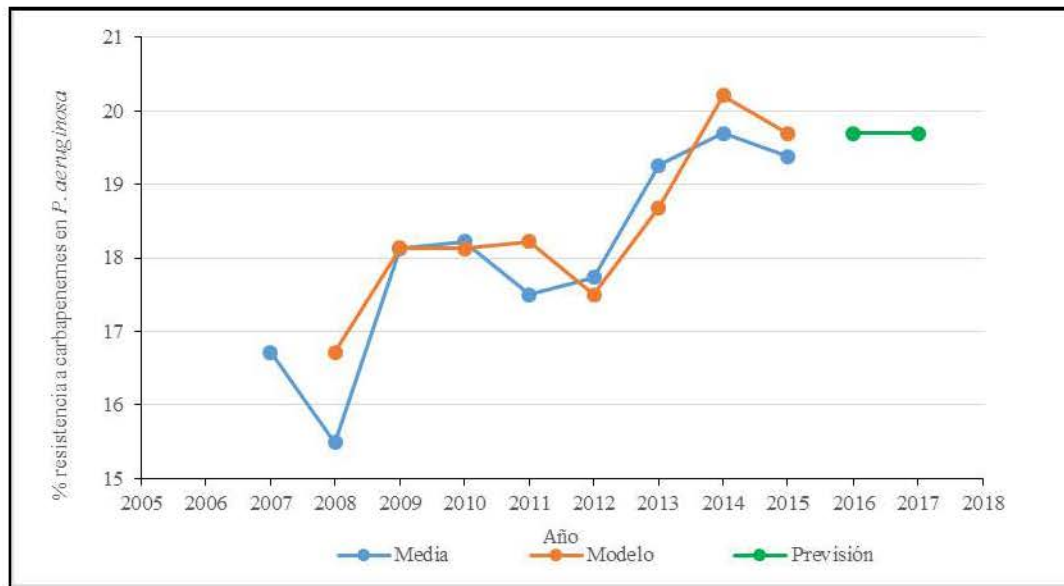
Con todo lo anterior, el modelo final al que se ha llegado y se ha comprobado que es adecuado es el siguiente:

$$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 2,6516(i2009_t - i2009_{t-1}) + 0,94860i2013/14_{pt}$$

El método de estimación de parámetros ha sido el de máxima verosimilitud.¹¹⁸ Así, sólo estas dos variables resultan significativas en el ajuste de la serie. Es decir, según el estudio, en el año 2009 hubo un salto de nivel lo suficiente relevante como para que su variable asociada que lo modela resulte significativa en el ajuste del modelo. Además, los estudios también relevan que en los años 2013 y 2014 hubo un cambio de tendencia en la serie, pasando ésta a ser más creciente.

Para comentar cómo afectan las variables en el ajuste de la serie, estudiamos sus coeficientes asociados. La variable $i2009_t$ tiene un coeficiente positivo, pues en dicho año la serie dio un salto a un nivel superior. De igual forma, $i2013/14_{pt}$ tiene un coeficiente positivo pues en dichos años la serie crece de forma más pronunciada que en los años inmediatamente anteriores. El siguiente gráfico muestra en color azul la media ponderada anual observada; en rojo el modelo ajustado de los datos observados tras aplicar las intervenciones y en verde la predicción futura a dos años de la serie rn_t que se consigue con el modelo ajustado.

Figura 23. Valores observados, valores modelados con intervenciones y sus previsiones para las resistencias a carbapenemas en *P. aeruginosa* (%)



Como cabe esperar sin más que prestando atención al modelo propuesto, las predicciones para los próximos dos años son exactamente el valor de la serie en el año 2015, pues el modelo se fija tan sólo en el dato anterior y no hay ninguna variable de intervención que afecte también al futuro. Es decir, el modelo es tan sencillo que la predicción que hace es exactamente la misma que el valor de la serie en el año 2015. Por esta razón, esta predicción no es muy fiable, ya que sólo recoge el comportamiento de la serie en el año inmediatamente anterior, no se fija en el comportamiento de la serie en varios años anteriores o en intervenciones a futuro.

discusión

DISCUSIÓN

1. RESUMEN DEL ANÁLISIS DE SERIES TEMPORALES

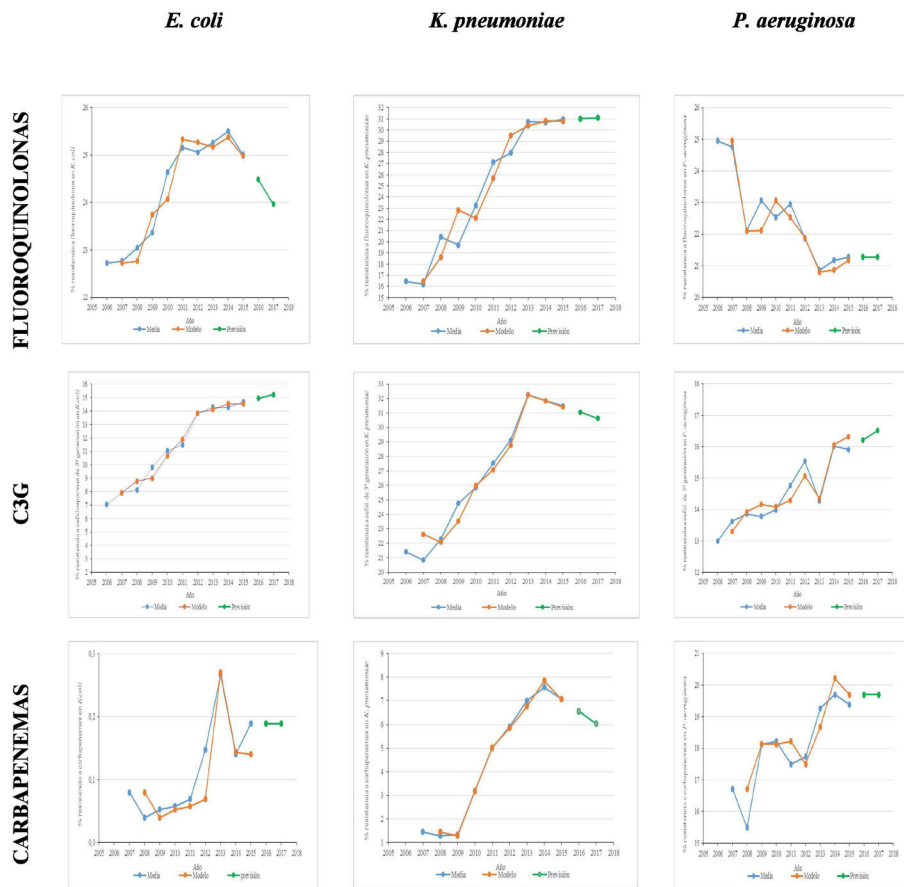
Una vez que tenemos las diferentes series ajustadas a modelos matemáticos con significancia estadística es momento de recopilar en primer lugar aquellos modelos empleados para modelar las 9 series:

Tabla 40. Medias observadas, modelos propuesto y predicción esperada, para cada una de las 9 series.

Nº	ANTIBIOTICOS	MICROORG.	MODELO
1	Fluoroquinolonas	<i>E. coli</i>	$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 0,6995i2009_t - 0,58563i2012_t - 0,63857i2015_t$
2	Fluoroquinolonas	<i>K. pneumoniae</i>	$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 2,4116i2008_t - 2,33525i2014_t$
3	Fluoroquinolonas	<i>P. aeruginosa</i>	$rn_t = rn_{t-1} + a_t - 2,66630(i2008_t - i2008_{t-1}) - 1,06180i2012/13pt$
4	Cefalosporinas 3ª generación	<i>E. coli</i>	$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 0,86830 + 1,4984i2012_t - 2,09707i2013_t$
5	Cefalosporinas 3ª generación	<i>K. pneumoniae</i>	$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 1,22763 + 1,87477i2013_t - 3,5368i2014_t$
6	Cefalosporinas 3ª generación	<i>P. aeruginosa</i>	$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 0,30196 + 1,49225(i2013p_t - i2013p_{t-1})$
7	Carbapenemas	<i>E. coli</i>	$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 0,12295(i2013p_t - i2013p_{t-1})$
8	Carbapenemas	<i>K. pneumoniae</i>	$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 1,8434i2010_t - 0,99063i2012_t - 1,37367i2015_t$
9	Carbapenemas	<i>P. aeruginosa</i>	$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 2,6516(i2009_t - i2009_{t-1}) - 0,9486i2013/14pt$

A continuación, se recopilan las gráficas con las medias observadas, modelos propuesto y predicción esperada, para cada una de las 9 series.

Figura 24. Medias observadas, modelos propuesto y predicción esperada, para cada una de las 9 series



Nuestro principal objetivo con el análisis de las series temporales es estudiar la evolución de las resistencias bacterianas en el tiempo, modelizándolas en primer lugar, y haciendo hincapié en la búsqueda de aquellos momentos donde exista variación en la resistencia, interesándonos especialmente si estas variaciones tienen continuidad en el tiempo. Estas variaciones se han estudiado a través de intervenciones. De las 3 intervenciones estudiadas para modelar las series los pulsos sirven para modelar picos que aparecen en el gráfico, y aunque necesarios para modelar no poseen continuidad en el tiempo. Por el contrario, las intervenciones tipo escalón o tipo escalón diferenciadas buscan determinar cambios de tendencia o escalones (saltos) en la serie que sí tengan continuidad e influencia en toda ella desde el momento de su aparición. Por ejemplo, en la serie de resistencias a C3G en *E. coli*, únicamente ha resultado significativa una intervención tipo pulso en el año 2013 de todas las posibles intervenciones

estudiadas, aparte del elemento constante. En este caso podemos afirmar que no se ha apreciado ningún cambio de tendencia o escalón en la serie que continua con su tendencia ascendente identificada por la constante (0,30 puntos porcentuales). Al igual ocurre con la serie 7 (carbapenemas / *E. coli*), donde la ausencia de intervenciones significativas aparte del pulso en 2013 pone de manifiesto la ausencia de cambios de tendencia o de escalones. La serie 6 (fluoroquinolonas, *Pseudomonas aeruginosa*) es la única de las series que presenta un valor inicial de resistencias superior al final, presenta junto con una variable de tipo pulso una variable de tipo escalón considerada significativa que tiene signo negativo, indicando que se ha producido en este punto un escalón, aunque no un cambio de tendencia.

Es destacable el patrón común de tendencia que se puede observar en las series número 1, 2, 4, 5 y 8. Se trata de las tres series de resistencias de *K. pneumoniae* a C3G, fluoroquinolonas y carbapenemas (2, 5 y 8) y las series de resistencias de *E. coli* a C3G y fluoroquinolonas (1 y 4). En todas ellas han resultado significativas únicamente variables de tipo escalón sin intervención (las empleadas en búsquedas de cambios de tendencia) o términos constantes de signo positivo (tendencia lineal creciente) que afectan a toda la serie. En todas ellas se observa una tendencia inicial lineal creciente, bien por termino constante con signo positivo (series 4 y 5; ambas de C3G) o por una variable significativa de tipo escalón en los primeros años (año 2009 en serie 1, año 2008 en serie 2 y año 2010 en serie 8). En la serie 4 una variable de este tipo en 2012 unida al termino constante de signo positivo muestra un cambio de tendencia en este año haciendo aún más marcada la tendencia lineal creciente observada hasta entonces. En las 5 series se observa posteriormente una o varias variables significativas y de signo negativo, que modulan o ralentizan la tendencia creciente en algunos casos (serie 4, año 2013; serie 5, año 2014;); o incluso revierten la tendencia convirtiéndola en decreciente (serie 5, año 2014; año 2013 y 2015 en la serie 1; 2012 y 2015 en la serie 8).

Si combinamos esta información las series temporales junto con los resultados de evolución de la media ponderada a nivel europeo comprobamos que se ha puesto

de manifiesto la diferente evolución de la resistencia a antibióticos en las diferentes familias de antibióticos bajo el ámbito del estudio en Europa:

A) FLUOROQUINOLONAS

La resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli* en la UE paso de 22,73% en 2006 a 25,01 en 2015 (crecimiento de un 10%). El estudio de su evolución indica un cambio de tendencia en 2012 ralentizando la tendencia creciente de manera que en los años 2012, 2013 y 2014 crece un 0,11%, produciéndose otro cambio de tendencia en 2015 consistente en una reversión de la tendencia creciente de manera que disminuye un 0,52%.

La resistencia a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae* en la UE paso de 16,45% en 2006 a 30,95% en 2015 (crecimiento de un 88%). El estudio de su evolución enseña un cambio de tendencia en 2014 ralentizando la tendencia creciente de manera que en 2014 y 2015 subió únicamente un 0,07%.

La resistencia a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* en la UE pasó de 24,95% en 2006 a 21,27% en 2015 (disminución de un 15%). Estudiando su evolución se demuestra un escalón de bajada de 2,67% entre los años 2007 y 2008, sin que vaya asociado a cambios de tendencia, previamente a la entrada en vigor de medidas legislativas. Es la única serie estudiada con tendencia decreciente.

B) CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACIÓN

La resistencia a C3G en *E. coli* en la UE pasó de 7,04 en 2006 a 14,68 en 2015 (crecimiento de 108%), creciendo ininterrumpidamente. Su evolución se ha modelado demostrándose un cambio de tendencia en 2013 ralentizando la tendencia ascendente, de forma que, en los años 2013, 2014 y 2015 creció a un ritmo del 0,26% anual.

La resistencia a C3G en *K. pneumoniae* en la UE pasó de 21,41% en 2006 a 31,49% en 2015 (crecimiento de un 47%). Su evolución se ha modelado

evidenciándose un cambio de tendencia en 2014 revertiendo la tendencia creciente, de manera que en los años 2014 y 2015 decreció un 0,43% anual.

La resistencia a C3G en *P. aeruginosa* en la UE pasó de 12,99%% en 2006 a 15,91% en 2015 (crecimiento de un 22%). Su evolución se ha modelado mostrándose que no hay cambios en la tendencia ascendente.

C) CARBAPENEMAS

La resistencia a carbapenemas en *E. coli* en la UE osciló entre 0,08% en 2007 y 0,19% en 2015. Se ha mantenido por debajo del 0,3% en toda la serie.

La resistencia a carbapenemas en *K. pneumoniae* en la UE fluctuó entre 1,44% en 2007 y 7,08% en 2015, creciendo un 390% en este periodo. Observando su evolución se demuestra una ralentización de la tendencia creciente desde 2012, que pasa a crecer 0,84% en 2012, 2013 y 2014, evidenciándose otro cambio de tendencia en 2015, esta vez revertiendo la tendencia creciente ralentizada pues la resistencia pasa a decrecer un 0,52%.

Finalmente, la resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa* en la UE se movió desde 16,72% en 2007 a 19,38% en 2015 (crecimiento de 16%). Observando su evolución no se demuestra ningún cambio de esta tendencia creciente.

2 PROCEDIMIENTOS DE ARBITRAJES DE FAMILIAS DE ANTIBIÓTICOS EN LA UNIÓN EUROPEA

2.1 Arbitrajes de fluoroquinolonas en la UE 44 – 46, 49 - 56

2.1.1 Descripción de las medidas adoptadas en cada arbitraje de fluoroquinolonas

Tabla 41. Medicamentos conteniendo fluoroquinolonas que han sido sometidos a procedimientos de arbitraje 44 – 46, 49 - 56

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	SUSTANCIA ACTIVA	ESPECIES DE DESTINO	RAZONES	EN VIGOR DESDE
Zagam*	Esparfloxacin	Hombre	Preocupación sobre calidad, seguridad o eficacia de un medicamento o un grupo	1997
Ciprofloxacina Hikma	Ciprofloxacina	Hombre	Armonizar uso en Europa	2008
Ciprofloxacina Kabi	Ciprofloxacina	Hombre	Armonizar uso en Europa	2008
Ciprofloxacina Bayer*	Ciprofloxacina	Hombre	Armonizar uso en Europa	2009
Norfloxacina	Norfloxacina	Hombre	Preocupación sobre calidad, seguridad o eficacia de un medicamento o un grupo	2009
Ciprofloxacina Nycomed®	Ciprofloxacina	Hombre	Armonizar uso en Europa	2009
Quinolonas / Fluoroquinolonas	Quinolonas / Fluoroquinolonas	Especies productoras de alimentos	Preocupación sobre salud animal, ser humano o medio ambiente	2011
Baytril® 10% solución oral y nombres asociados	Enrofloxacin	Pollos, conejos	Armonizar uso en Europa	2013
HIPRALONA® ENRO-S y sus genéricos autorizados para conejos	Enrofloxacin	Conejos	Preocupación sobre calidad, seguridad o eficacia de un medicamento o un grupo	2013
Medicamentos veterinarios que contengan enrofloxacin para su empleo en pollos y pavos a través del agua de bebida	Enrofloxacin	Pollos, Pavos	Preocupación sobre salud animal, ser humano o medio ambiente derivada de un medicamento o un grupo	2015
Baytril® 2.5% inyectable, Baytril® 5% inyectable y Baytril® 10% inyectable y nombres asociados	Enrofloxacin	Especies productoras de alimentos y animales de compañía	Armonizar uso en Europa	2015
Baytril® 2.5% inyectable, Baytril® 5% inyectable y Baytril® 10% inyectable y nombres asociados y medicamentos veterinarios relacionados autorizados bajo el Artículo 13 de la Directiva 2001/82/EC	Enrofloxacin	Especies productoras de alimentos y animales de compañía	Preocupación sobre salud animal, ser humano o medio ambiente	2015

*El arbitraje de Zagam no se ha considerado por tratarse de la posible fototoxicidad del principio activo sin tener por tanto relación con medidas tomadas para racionalizar el uso de las fluoroquinolonas

Los medicamentos conteniendo sustancias activas pertenecientes las fluoroquinolonas descritos en la anterior tabla han sido sometidos a evaluación a través de procedimientos de arbitraje en los mencionados CHMP y CVMP de la EMA.

Por orden cronológico en los arbitrajes de Ciprofloxacina Hikma®, Ciprofloxacina Kabi® y Ciprofloxacina Nycomed®, el CHMP recomendó modificar la indicación para infecciones del tracto urinario complicadas para estas soluciones para perfusión por vía intravenosa de ciprofloxacina, fijando una dosis recomendada de 200 – 400 mg dos veces al día y una dosis máxima diaria de ciprofloxacina de 400 mg tres veces al día; consiguiéndose con esta dosificación una mejor prevención de la resistencia a los antibióticos sin un aumento significativo de las reacciones adversas en infecciones graves.^{44 - 46} Asimismo, se incluyen en la información del medicamento información relativa a transmisión de mecanismos de resistencia, en concreto para *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *P. aeruginosa*, una actualización de los puntos de corte y se clasifican estos microorganismos como especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema, citándose algunos casos de *E. coli* multirresistentes; indicándose que la prevalencia de resistencias bacterianas puede variar geográficamente y con el tiempo, aconsejándose pedir información local en caso de infección grave. ^{44 - 46}

En el caso del arbitraje de Ciprofloxacina Bayer®, que a diferencia de los anteriores ya incluye otras formas farmacéuticas para administración oral, armoniza las condiciones de uso de este grupo de medicamentos en Europa eliminando algunas indicaciones no correctamente descritas o no sustentadas (ej. Sinusitis aguda, septicemia debida a bacterias Gram-negativas y descontaminación digestiva selectiva en pacientes inmunosuprimidos) e incluyendo información similar en las propiedades farmacocinéticas a la previamente descrita para las otras ciprofloxacinas: actualización de los puntos de corte, información de los mecanismos de resistencia, clasificación de estos microorganismos como especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema e indicándose que la prevalencia de resistencias bacterianas puede variar geográficamente y con el tiempo, aconsejándose pedir información local en caso de infecciones graves.⁴⁹

El arbitraje de interés de la UE de Norfloxacin concluyó con la retirada en toda Europa de la indicación terapéutica “pielonefritis complicada aguda y crónica” en los medicamentos que contienen norfloxacin administrados por vía oral, al no haberse podido demostrar la eficacia en esta indicación.⁵⁰

El arbitraje de interés de la UE de todos los medicamentos veterinarios que contienen quinolonas o fluoroquinolonas como sustancias activas (enrofloxacin, marbofloxacin, danofloxacin, difloxacin, flumequina o ácido oxolínico) para incorporar a la ficha técnica, etiquetado y prospecto de estos medicamentos la declaración pública sobre el uso de (fluoro)quinolonas en animales destinados a la producción de alimentos en la Unión Europea y sobre la aparición de resistencia y sus consecuencias para la salud humana. En ella se promueve encarecidamente un uso prudente de las fluoroquinolonas en las advertencias de la ficha técnica y se armonizan las instrucciones para obtener dicho uso prudente.⁵⁵

El resto de arbitrajes que se describirán tienen lugar en medicamentos de uso veterinario que tienen como principio activo enrofloxacin. La enrofloxacin es un profármaco (se metaboliza a ciprofloxacin) de amplio uso en medicina veterinaria.^{51 – 54, 56}

Para Baytril® 10% solución oral para uso en pollos y conejos se eliminaron por escasez de datos de apoyo y/o porque las indicaciones no eran consistentes con el uso responsable de las fluoroquinolonas: *Salmonella*, *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Klebsiella* y *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Se armonizó en el tratamiento de la septicemia por colibacilosis y enfermedades respiratorias crónicas la dosis más alta del enrofloxacin de 10 mg/kg durante 3-5 días tanto en pollos como en pavos, concluyéndose que los datos son insuficientes para optimizar la pauta de administración para el tratamiento de *Escherichia coli* en pollos y/o pavos y que debían realizarse nuevos estudios. También se incrementó la dosis hasta 10 mg/kg de peso corporal durante 5 días para el tratamiento de infecciones por *P. multocida* y *E. coli* en conejos; pues dosis subóptimas podrían potenciar el desarrollo de resistencias a los antimicrobianos.⁵⁴ El arbitraje de

Hipralona Enro S® y sus genéricos revisó y mantuvo la indicación y posología de enrofloxacino para tratamiento de infecciones respiratorias en los conejos.⁵⁶

El arbitraje de interés para la UE de todos los medicamentos veterinarios que contengan enrofloxacino para administración en agua de bebida a pollos y pavos se realizó una exhaustiva revisión de los datos relativos a la resistencia en *E. coli*, *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp. Tras ella se acordó eliminar la indicación para el tratamiento de la salmonelosis. En relación a *E. coli* se instó a los titulares de la autorización a, teniendo en cuenta el descenso en los perfiles de sensibilidad de *E. coli* observados en la farmacovigilancia de la UE desde la primera autorización del enrofloxacino en aves de corral, elaborar una pauta de administración basada en los nuevos estudios que incluya la actual sensibilidad de *E. coli* con objeto de limitar el desarrollo de resistencia en los patógenos diana que deberán presentar en un periodo de 3 años (febrero 2017).⁵¹

Finalmente, los arbitrajes de todos los Baytril®inyectables y medicamentos relacionados autorizados bajo autorizaciones resumidas a partir de éstos se revisaron todas las indicaciones, dejándose únicamente aquellas que se consideran acordes con los principios de uso responsable de fluoroquinolonas en animales. Además, con el fin de optimizar la pauta posológica y para evitar el desarrollo de resistencia, se ha llegado a la conclusión de que la dosis de 2,5 mg/kg p.v./día debe suprimirse para todas las indicaciones en vacuno. Esto último también se aplica a las infecciones del tracto digestivo y la septicemia causadas por *E. coli* en porcino.^{52, 53}

Como hemos visto muchos arbitrajes hacen especial hincapié en la optimización del tratamiento de infecciones digestivas y septicemias causadas por *E. coli* en especies productoras de alimentos. ^{51 - 53}

En resumen, en los años 2008, 2009, 2011, 2013 y 2015 han entrado en vigor medidas legislativas optimizando y restringiendo el uso de todas las fluoroquinolonas y quinolonas en el ser humano y en los animales productores de alimentos en la UE.

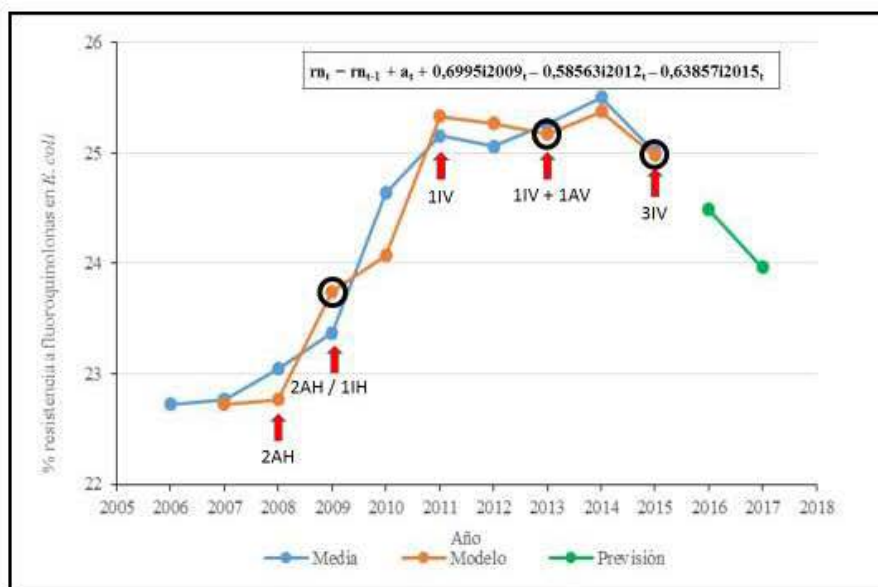
Ya hemos estudiado la evolución de las series temporales de resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli*, *K. pneumoniae* y en *P. aeruginosa*. para la UE, encontrándose en su conjunto por debajo de los preocupantes valores que describe la OMS.

A continuación, estudiaremos la serie histórica de evolución de resistencias a fluoroquinolonas junto con su modelización en relación al momento de la aplicación de las medidas de los arbitrajes explicadas.

2.1.2 Relación entre la serie histórica de la evolución de resistencias a fluoroquinolonas, junto con su modelización, y la aplicación de las medidas de los arbitrajes.

2.1.2.1 Resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli*

Figura 25. Evolución y modelización de las resistencias a fluoroquinolonas en *E. coli* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes.



Las flechas rojas indican el año de entrada en vigor de los arbitrajes. La leyenda AH indica arbitraje de armonización de humana. Las siglas IV indican arbitraje de interés de la UE en veterinaria. Las siglas AV indican arbitraje de armonización de veterinaria. Las siglas IH indican arbitraje de interés de la UE en

humana. Los números enteros el número de arbitrajes implementados. Los círculos negros aquellos años con intervenciones significativas indicando cambio de tendencia.

Los dos primeros años de la serie modelizada (2007 y 2008) se explican por el dato anterior, según el modelo propuesto. Desde 2009 en adelante existe una intervención tipo escalón de signo positivo de 0,69 %, coincidiendo con el primer año de entrada en vigor de los arbitrajes de Ciprofloxacina Hikma® y dos de vigencia de las medidas aprobadas para de Ciprofloxacina Hikma® y Ciprofloxacina Kabi®.^{45, 46} Esta intervención es la única significativa hasta el año 2012, donde se produce un cambio de tendencia evidenciado por la intervención tipo escalón de signo negativo de 0,58%, que unida a la anterior provoca que el crecimiento anual de la resistencia en esta fase sea de 0,11% sobre el dato anterior. Esta se produce tras 4 y 5 años de vigencia de la armonización del uso de ciprofloxacina en el ser humano y de la eliminación de la indicación en norfloxacina; y un años después de la introducción de las advertencias de uso prudente de quinolonas y fluoroquinolonas en medicina veterinaria.^{45, 46, 50, 55} En el año 2013 entran en vigor los arbitrajes de armonización del uso de Baytril® solución oral para uso en aves y conejos, que incremento la dosificación para el tratamiento de la colibacilosis a 10 mg/kg y finalizó con la necesidad de realizar estudios de determinación de la dosis optima en aves para esta indicación; además de la retirada de indicaciones entre ellas *Klebsiella*.⁵⁴ Además, es el año de entrada en vigor del arbitraje Hipralona enro S, si bien no supuso ningún cambio regulatorio.⁵⁶

Finalmente, en el año 2015 entran en vigor los arbitrajes de interés de la UE de todos los medicamentos con enrofloxacin para administración en agua de bebida a pollos y pavos y Baytril® solución inyectable; todos ellos con importantes medidas de restricción y optimización del uso de enrofloxacin (pro-fármaco del ciprofloxacina) como la supresión de la concentración de 2,5 mg/kg p.v./día para todas las indicaciones en vacuno e infecciones del tracto digestivo y la septicemia causadas por *E. coli* en porcino.^{51 - 53} Coincidiendo con la entrada en vigor de estas medidas, y con varios años de vigencia de las anteriormente descritas, se describe en la serie una intervención de tipo escalón – mostrando un cambio de

tendencia – de -0,63% provocando que por primera vez desde que se recogen datos para esta serie el nivel de resistencias decrezca un 0,52% sobre el año anterior.

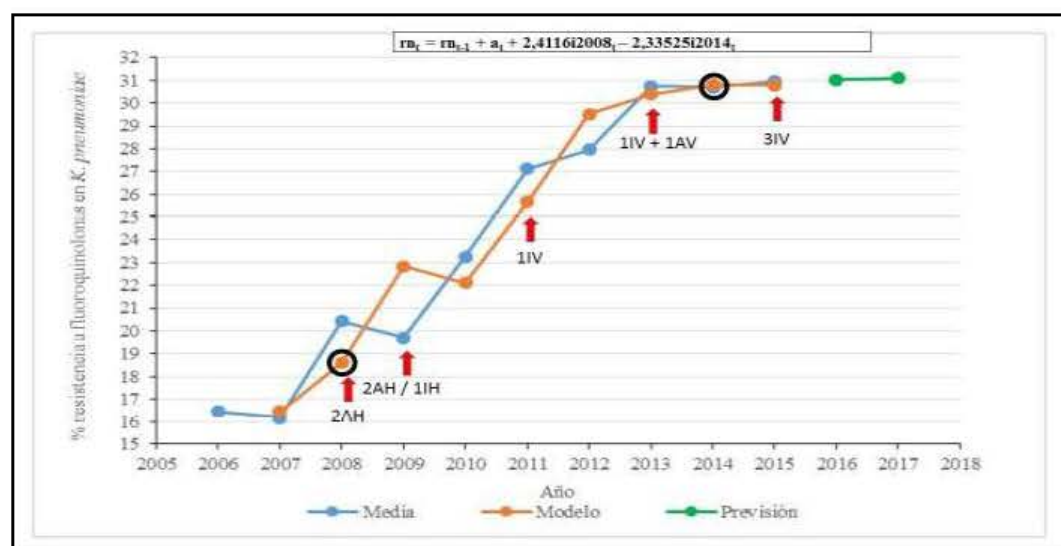
En la siguiente gráfica se muestra de forma esquemática para cada año la ecuación que define el modelo en ese año, una vez despejados los coeficientes, los arbitrajes que estaban en vigor por tipos y el número de años que llevan implementados (detrás, entre paréntesis). Aquellos años donde se produjo una intervención significativa de cambio de tendencia están rodeados con un círculo negro. Al lado del año figura una flecha indicando la tendencia que experimentó la resistencia a antibióticos durante ese año (el rojo indica crecimiento; el amarillo, ralentización del crecimiento y el verde descenso).

Figura 26. Comportamiento de la modelización de las resistencias a fluoroquinolonas en *E. coli* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes.

$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 0,6995I2009_t - 0,58563I2012_t - 0,63857I2015_t$		
AÑO	RESISTENCIA DEFINIDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO, AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR
2007	R2006	
2008	R2007	2AH
2009	R2008 + 0,6995	2AH(2) + 2AH + IH
2010	R2009 + 0,6995	2AH(3) + 2AH(2) + IH(2)
2011	R2010 + 0,6995	2AH(4) + 2AH(3) + IH(3) + IV
2012	R2011 + 0,1138	2AH(5) + 2AH(4) + IH(4) + IV(2)
2013	R2012 + 0,1138	2AH(6) + 2AH(5) + IH(5) + IV(3) + IV + AV
2014	R2013 + 0,1138	2AH(7) + 2AH(6) + IH(6) + IV(4) + IV(2) + AV(2)
2015	R2014 - 0,5247	2AH(8) + 2AH(7) + IH(7) + IV(5) + IV(3) + AV(3) + 3IV

2.1.2.2 Resistencia a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae*

Figura 27. Evolución y modelización de las resistencias a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes



Las flechas rojas indican el año de entrada en vigor de los arbitrajes. La leyenda AH indica arbitraje de armonización de humana. Las siglas IV indican arbitraje de interés de la UE en veterinaria. Las siglas AV indican arbitraje de armonización de veterinaria. Las siglas IH indican arbitraje de interés de la UE en humana. Los números enteros el número de arbitrajes implementados. Los círculos negros aquellos años con intervenciones significativas indicando cambio de tendencia. En este caso concreto el primer año de la serie modelizada (2007) se explica por el dato anterior, pero desde 2008 en adelante existe una intervención tipo escalón de signo positivo de 2,41% siendo la única en la serie hasta el año 2014. Durante estos 6 años el modelo indica que la resistencia crece anualmente 2,41% puntos sobre el dato observado para el año anterior, creciendo la resistencia 14 puntos sobre en ese periodo. El principio de esta intervención coincide con la entrada en vigor de los arbitrajes de Ciprofloxacina Hikma® y Ciprofloxacina Kabi®. ^{45, 46} Un año más tarde se produce la entrada en vigor de Ciprofloxacina Bayer® y Ciprofloxacina Nycomed® y la eliminación de la indicación en norfloxacina. En plena pendiente ascendente (año 2011) la introducción de las advertencias de uso prudente de quinolonas y fluoroquinolonas en medicina veterinaria.^{44 - 49} En el año 2013 entran en vigor los

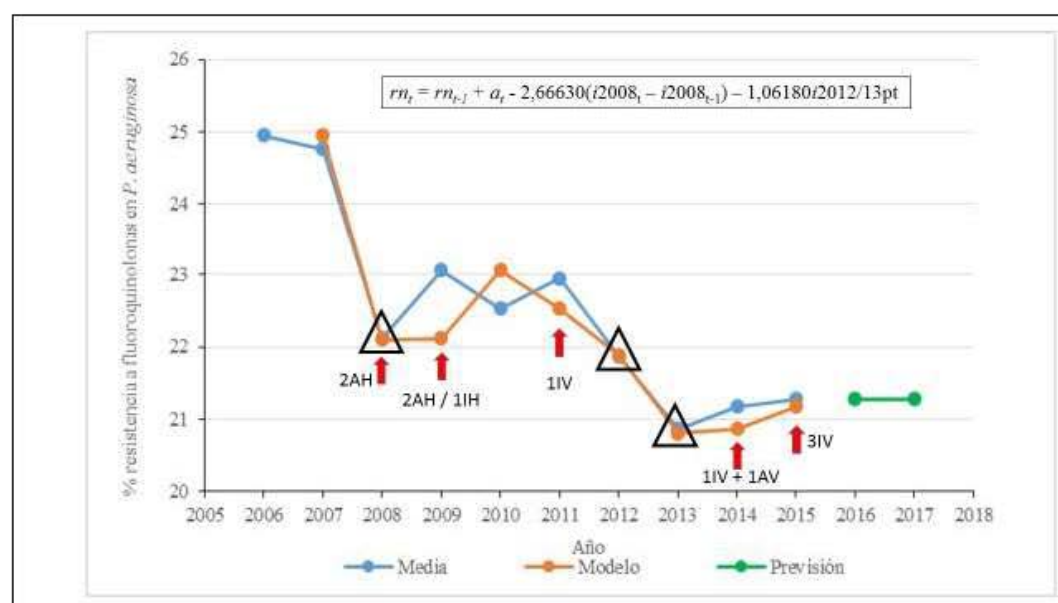
arbitrajes de armonización del uso de Baytril® solución oral para uso en aves y conejos, que con la retirada de indicaciones de *Klebsiella*; entre otras medidas.⁵¹ Un año más tarde, en el 2014, aparece una intervención de tipo escalón y carácter negativo de 2,33% que anula la tendencia claramente ascendente hasta ahora descrita marcando una estabilización o meseta en la resistencia en torno al 31%. Finalmente, en el año 2015 entran en vigor los arbitrajes de interés de la UE de todos los medicamentos con enrofloxacin para administración en agua de bebida a pollos y pavos, con medidas similares a las descritas para Baytril®10% aplicables a otros medicamentos similares; y Baytril®solución inyectable; todos ellos con importantes medidas de restricción y optimización del uso de enrofloxacin. El dato de 2015 confirma la estabilización en torno al 31%.^{51 – 54} En la siguiente gráfica se muestra de forma esquemática para cada año la ecuación que define el modelo en ese año, una vez despejados los coeficientes, los arbitrajes que estaban en vigor por tipos y el número de años que llevan implementados (detrás, entre paréntesis). Aquellos años donde se produjo una intervención significativa de cambio de tendencia están rodeados con un círculo negro. Al lado del año figura una flecha indicando la tendencia que experimentó la resistencia a antibióticos durante ese año (el rojo indica crecimiento; el amarillo, ralentización del crecimiento y el verde descenso).

Figura 28. Comportamiento de la modelización de las resistencias a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes.

$Rt = R_{t-1} + a_t + 2,4116I2008_t - 2,33525I2014_t$		
AÑO	RESISTENCIA DEFINIDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR
2007	R2006	
2008	R2007 + 2,4116	2AH
2009	R2008 + 2,4116	2AH(2) + 2AH + IH
2010	R2009 + 2,4116	2AH(3) + 2AH(2) + IH(2)
2011	R2010 + 2,4116	2AH(4) + 2AH(3) + IH(3) + IV
2012	R2011 + 2,4116	2AH(5) + 2AH(4) + IH(4) + IV(2)
2013	R2012 + 2,4116	2AH(6) + 2AH(5) + IH(5) + IV(3) + IV + AV
2014	R2013 + 0,0736	2AH(7) + 2AH(6) + IH(6) + IV(4) + IV(2) + AV(2)
2015	R2014 + 0,0736	2AH(8) + 2AH(7) + IH(7) + IV(5) + IV(3) + AV(3) + 3IV

2.1.2.3 Resistencia a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa*

Figura 29. Evolución y modelización de las resistencias a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes



Las flechas rojas indican el año de entrada en vigor de los arbitrajes. La leyenda AH indica arbitraje de armonización de humana. Las siglas IV indican arbitraje de interés de la UE en veterinaria. Las siglas AV indican arbitraje de armonización de veterinaria. Las siglas IH indican arbitraje de interés de la UE en humana. Los números enteros el número de arbitrajes implementados. Los triángulos negros aquellos años con intervenciones significativas que no indican cambio de tendencia (escalones o pulsos que se restringen a un número de años concreto).

Lo más llamativo de la serie son, por un lado que las resistencias siguen una tendencia decreciente desde 2006 a 2015; y por otro el escalon que se observa entre 2007 y 2008 con una caída de tres puntos en la resistencia. Este escalón se produce antes de la entrada en vigor de las medidas de arbitraje descritas. Esta variable introducida solo es aplicable a 2008 y a diferencia de las intervenciones tipo escalón habitualmente descritas pretende explicar dicho fenómeno de 2008, pero no tiene continuidad en el futuro. Las medidas de armonización del uso humano de ciprofloxacina, de optimización de norfloxacin y de uso prudente de

quinolonas y fluoroquinolonas veterinarias entre 2008 y 2010 no coinciden con ninguna intervención en el modelo entre 2009 y 2011, donde cada año es explicado simplemente por el dato previo observado. Tras entrar en vigor estas normas en 2012 y 2013 esta presente en el modelo una variable tipo pulso de -1,06%, que al igual que la anterior toma este valor en 2012 y 2013 (años sin novedades legislativas de fluoroquinolonas) modelando la bajada de 2 puntos en 2012 y 2013.

En los años de entrada en vigor de las medidas de las medidas en relación a las enrofloxacinas en solución oral para pollos, pavos y conejos así como las de enrofloxacina en solución inyectable (junto con la plena vigencia de las anteriormente descritas) no se observan más intervenciones significativas, siendo el dato anterior con un año de lapso el que mejor explica el dato de resistencia observado para la UE.

En resumen se trata de una serie con una importante bajada donde la primera disminución importante tiene lugar antes de la aplicación de ninguna medida a nivel europeo sobre fluoroquinolonas y la segunda disminución tiene lugar coincidiendo con 3 y 4 años de aplicación de las medidas referidas a ciprofloxacina en el ser humano y uno desde la introducción de las advertencias en quinolonas; siendo esta bajada de una duración de dos años tras la cual la serie pierde esta tendencia bajista y se estabiliza, momento en el que entran en acción otra batería de medidas sin que exista ya ninguna intervención significativa en el modelo establecido.

En la siguiente gráfica se muestra de forma esquemática para cada año la ecuación que define el modelo en ese año, una vez despejados los coeficientes, los arbitrajes que estaban en vigor por tipos y el número de años que llevan implementados (detrás, entre paréntesis). Aquellos años donde se produjo una intervención significativa que no indica cambio de tendencia (escalones o pulsos que se restringen a un número de años concreto) están indicados con un triángulo negro. Al lado del año figura una flecha indicando la tendencia que experimentó la resistencia a antibióticos durante ese año (el rojo indica crecimiento; el amarillo, ralentización del crecimiento y el verde descenso).

Figura 30. Comportamiento de la modelización de las resistencias a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes

$r m_t = r m_{t-1} + a_t + 2,66630(i2008_t - i2008_{t-1}) - 1,06180i2012/13pt$		
AÑO	RESISTENCIA DEFINIDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR
2007	R2006	
Δ 2008	↓ R2007 - 2,6663	2AH
2009	R2008	2AH(2) + 2AH + IH
2010	R2009	2AH(3) + 2AH(2) + IH(2)
2011	R2010	2AH(4) + 2AH(3) + IH(3) + IV
Δ 2012	↓ R2011 - 1,0618	2AH(5) + 2AH(4) + IH(4) + IV(2)
Δ 2013	↓ R2012 - 1,0618	2AH(6) + 2AH(5) + IH(5) + IV(3) + IV + AV
2014	R2013	2AH(7) + 2AH(6) + IH(6) + IV(4) + IV(2) + AV(2)
2015	R2014	2AH(8) + 2AH(7) + IH(7) + IV(5) + IV(3) + AV(3) + 3IV

2.2 ARBITRAJES DE CEFALOSPORINAS EN LA UE 57 - 61

2.2.1. Descripción de las medidas adoptadas en cada arbitraje de cefalosporinas

En relación a la familia de antibióticos cefalosporinas las siguientes sustancias activas pertenecientes a esta familia han sido sometidas a evaluación a través de procedimientos de arbitraje en los mencionados CHMP y CVMP de la EMA.

Tabla 42. Medicamentos conteniendo C3G que han sido sometidos a procedimientos de arbitraje 57 - 61

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	SUSTANCIA ACTIVA	ESPECIES DE DESTINO	BASE LEGAL	RAZÓN	EN VIGOR DESDE
Medicamentos veterinarios conteniendo cefalosporinas de tercera y de cuarta generación administradas por vía sistémica (oral o parenteral) destinadas a especies animales productoras de alimentos	Ceftiofur, Cefquinoma y Cefaperazona	especies animales productoras de alimentos	Art. 35 Dir. 2001/82/EC	Interés de la Comunidad	13/01/2012
Fortum®	Ceftazidima	Uso humano	Art. 30 Dir. 2001/83/EC	Armonización de la ficha técnica del medicamento	13/01/2011
Zinacef®	Cefuroxima sódica	Uso humano	Art.30 Dir. 2001/83/EC	Armonización de la ficha técnica del medicamento	10/09/2012
Zinnat®	Cefuroxima axetilo	Uso humano	Art. 30 Dir. 2001/83/EC	Armonización de la ficha técnica del medicamento	23/08/2012
Rocephin®	Ceftriaxona	Uso humano	Art. 30 Dir. 2001/83/EC	Armonización de la ficha técnica del medicamento	21/03/2014

Las sustancias activas ceftiofur, cefaperazona, ceftazidima y ceftriaxoma son C3G. La cefquinoma es de cuarta generación. La cefuroxima es de segunda generación.

Fortum®, Zinacef®, Zinnat® and Rocephin® y sus nombres relacionados son de administración parenteral

El arbitraje de medicamentos veterinarios por el Art. 35 de la Dir. 2001/82/EC cubrió el empleo de cefalosporinas de tercera y cuarta generación en especies productoras de alimentos. Los medicamentos tenían ceftiofur y cefquinoma como sustancias activas. Ningún medicamento contenía cefaperazona. Estos medicamentos recogen entre sus indicaciones de tratamiento las infecciones por *E. coli* producidas en las especies equina y bovina. El arbitraje concluyó que todo uso innecesario de las cefalosporinas de tercera y cuarta generación sistemáticamente activas debía ser evitado mediante una restricción de su

utilización a situaciones en las cuales el empleo de otras alternativas antimicrobianas (ej. Betalactámicos de espectro reducido) no sería efectivo, limitándose por tanto la presión selectiva para aquellas bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs). Además, las advertencias ahora incluidas en la información del producto prohíben estrictamente su uso profiláctico, así como las administraciones a grupos o rebaños enteros.⁶¹

Finalmente, la utilización de estos medicamentos en las aves de corral destinadas al consumo humano fue eliminada de las indicaciones terapéuticas de estos medicamentos. Este arbitraje puso especial énfasis en la potencial transmisión de genes de resistencia a C3G entre animales y el ser humano a través de plásmidos.

30, 61,

Los arbitrajes de medicamentos de uso humano (Fortum®, Zinacef®, Zinnat® and Rocephin®) con base legal Art 30 de la Directiva 2001/83/EC fueron llevados a cabo debido a que los diferentes estados miembros en el seno de la Unión Europea habían adoptado con el paso del tiempo diferentes políticas en el uso de estos medicamentos (ej. Diferentes indicaciones, contraindicaciones y dosificación).^{57 - 60} Existía por tanto una evidente necesidad de armonizar las pautas de administración para actualizarlas a los requerimientos actuales mediante la eliminación de aquellas indicaciones que no hubieran sido suficientemente justificadas conforme a la normativa actual, la inclusión de texto explicativo en relación a la correcta utilización del medicamento o la modificación de los puntos de corte clínicos incluyéndose los más actuales. Con todas estas medidas se perseguía reducir el uso inapropiado contribuyendo por tanto a atajar el creciente problema de la resistencia a cefalosporinas. Las cefalosporinas incluidas en el arbitraje artículo 35 no incluyen a *K. pneumoniae* en sus indicaciones, principalmente porque se trata de un microorganismo que afecta principalmente al ser humano y no a los animales. No obstante, y dado el carácter de microorganismo ubicuo y presente en mamíferos se han publicado casos de brotes de mastitis clínicas en granjas de ganado bovino por microorganismos oportunistas del género *Klebsiella*. Si existe indicaciones en estas cefalosporinas para las bacterias *P. multocida* y *M. haemolytica*, enterobacterias causantes de alteraciones pulmonares, habiéndose demostrado la transmisión por plásmidos de

betalactamasas en Gram negativas, con lo que un mejor empleo para estas indicaciones será potencialmente beneficiosa. Este arbitraje limitó el empleo en rebaños de las C3G y en aves, donde se ha demostrado la posible transmisión mediante plásmidos de BLEEs de la familia CTX-M entre mataderos y granjas de cría. La contraindicación de su empleo en aves para disminuir la presión selectiva de aquellas cepas portadoras de determinantes de resistencia, como son las BLEEs, queda más que vez justificada al demostrarse el potencial de transmisión de las BLEEs en las granjas.^{30, 39, 116}

En arbitraje de Fortum® se hace hincapié en el papel de *E. coli* como principal agente causal de infecciones abdominales complicadas y meningitis bacteriana. Fortum® tiene como indicaciones terapéuticas neumonía de origen nosocomial e infecciones broncopulmonares en fibrosis quística entre otras. En relación a *P. aeruginosa*, se destaca como el principal causante de infecciones agudas en pacientes con fibrosis quística, causante de infecciones cutáneas y de tejidos blandos y segundo microorganismo implicado en las meningitis bacterianas. En ambos casos se mantienen las indicaciones. Se establecen puntos de corte de CMI según EUCAST para Enterobacteriaceas y para *P. aeruginosa*. También se incluye información para los profesionales sanitarios en la ficha técnica de los mecanismos de resistencia a ceftazidima. ⁵⁷

Finalmente se incluye un apartado específico de sensibilidad microbiológica donde se informa de que la prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para determinadas especies y es aconsejable consultar la información regional sobre resistencias, especialmente cuando se van a tratar infecciones graves. Se debe buscar consejo de un experto cuando la prevalencia local de la resistencia es tal que la utilidad de ceftazidima en al menos algunos tipos de infecciones es cuestionable. En este apartado se clasifica a *E. coli* se clasifica como común susceptible a ceftazidima y a *P. aeruginosa* y a *K. pneumoniae* como bacterias para la cual la resistencia adquirida puede constituir un problema. ⁵⁷

En el arbitraje de Rocephin® se establecen puntos de corte de CMI según EUCAST para Enterobacteriaceas, se incluye un apartado específico de

sensibilidad microbiológica similar al descrito para Fortum®. *E. coli* y *K. pneumoniae* se clasifican como bacterias para las cuales la resistencia adquirida a ceftriaxona puede constituir un problema. *P. aeruginosa* es clasificada como microorganismo inherentemente resistente a ceftriaxona. Rocephin® tiene como indicación terapéutica el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad y en el hospital, infecciones del tracto urinario y bacteriemia entre otras. ⁵⁹

Para los arbitrajes de cefalosporinas de segunda generación cefuroxima axetilo y cefuroxima sodio se tomaron las mismas medidas que las descritas para Rocephin®.⁵⁹ Además, para el caso de Zinnat® se eliminó la indicación para neumonía en la comunidad, uretritis y gonorrea.⁵⁸ Para el caso de Zinnacef® se suprimieron las indicaciones de infección de vías respiratorias altas, infecciones osteoarticulares, infecciones ginecológicas y obstétricas, gonorrea, septicemia y meningitis.⁶⁰

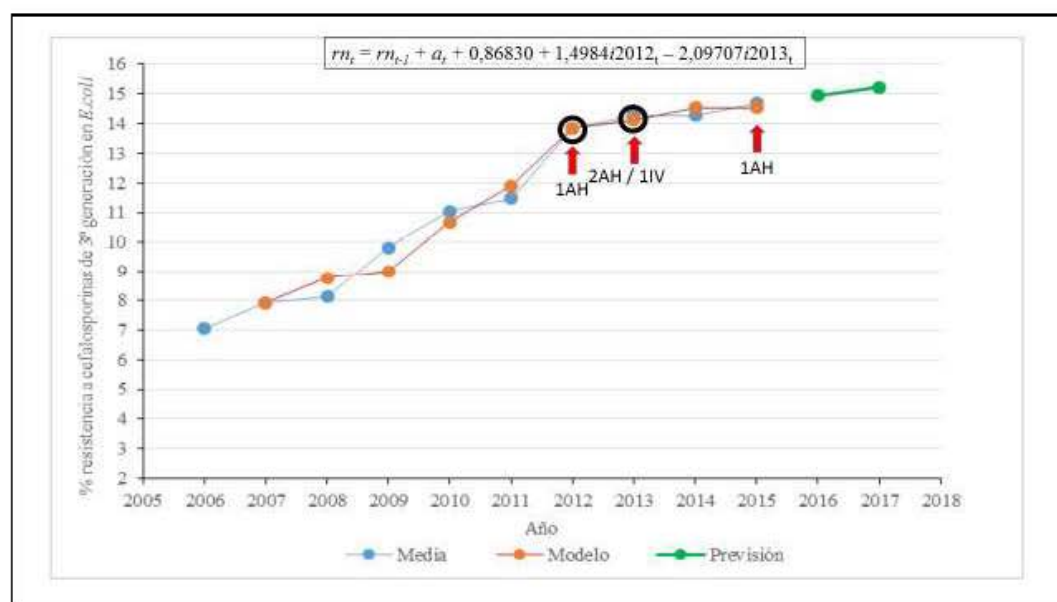
Resumiendo, en los años 2011, 2012 y 2014 han entrado en vigor medidas legislativas optimizando y restringiendo el uso de todas las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación en el ser humano y en los animales productores de alimentos en la UE.

2.2.2 Relación entre la serie histórica de la evolución de resistencias C3G, junto con su modelización, y la aplicación de las medidas de los arbitrajes.

2.2.2.1 Resistencia a C3G en *E. coli*

En la siguiente gráfica las flechas rojas indican el año de entrada en vigor de los arbitrajes. La leyenda AH indica arbitraje de armonización de humana. Las siglas IV indican arbitraje de interés de la UE en veterinaria. Las siglas AV indican arbitraje de armonización de veterinaria. Las siglas IH indican arbitraje de interés de la UE en humana. Los números enteros el número de arbitrajes implementados. Los círculos negros aquellos años con intervenciones significativas indicando cambio de tendencia.

Figura 31. Evolución y modelización de las resistencias a C3G en *E. coli* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes



Como se puede observar desde la entrada en vigor de los arbitrajes en este caso la evolución de las medias de las resistencias ha sido diferente, tal y como indicaba el modelo de series temporales que se encuentra en la parte superior de la gráfica.

El comienzo de la aplicación de las medidas referidas a Fortum® coincidió con una intervención tipo escalón del modelo de carácter positivo de 1,49 puntos porcentuales, a añadir a los 0,86 generales, para explicar el comportamiento del valor de 2012 con respecto al de 2013.⁵⁷

Desde 2013 en adelante comienza una intervención de tipo escalón y carácter negativo de 2,09 puntos porcentuales, lo cual en combinación con la intervención anterior y el valor constante deja un valor para 2013 en delante de 0,24% con respecto al año anterior, siendo una importante ralentización de la tendencia al alza de 0,86 puntos observada en años anteriores y de 2,35% observada en 2012.

El año 2013 coincide con el segundo año de aplicación de las medidas de Fortum®, el primero de aplicación del arbitraje de interés de la comunidad en

medicamentos veterinarios y el segundo de aplicación de los arbitrajes armonización de Zinnat® y Zinnacef®. 57, 58, 60, 61

Los valores de 2014 y de 2015, coincidiendo con los siguientes años de vigencia de las medidas de estos arbitrajes y con la implementación de las de Rocephin®, mantienen esta tendencia al alza suavizada de 0,24. 57 - 61

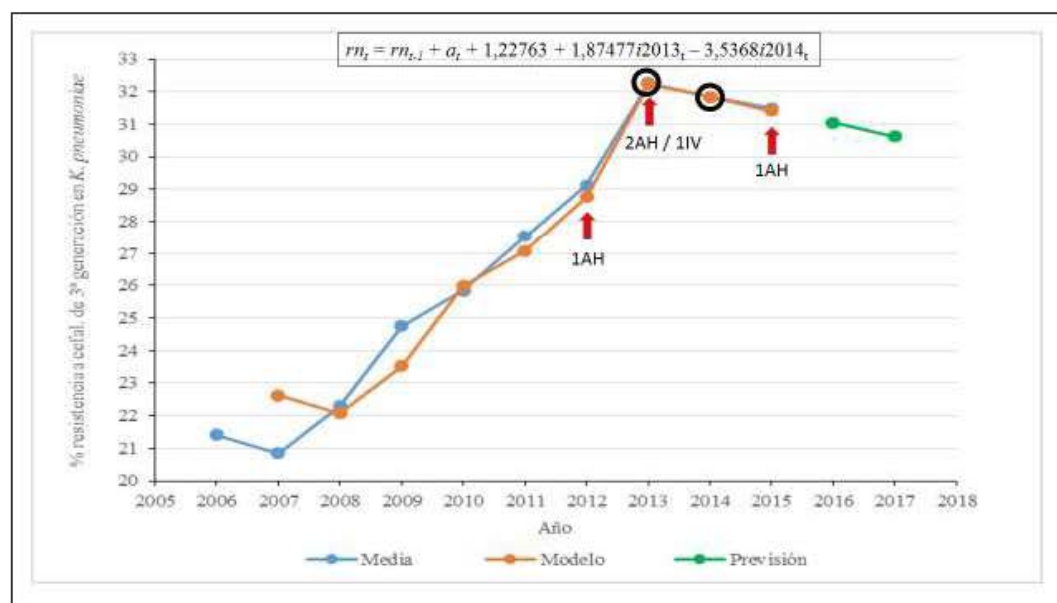
En la siguiente gráfica se muestra de forma esquemática para cada año la ecuación que define el modelo en ese año, una vez despejados los coeficientes, los arbitrajes que estaban en vigor por tipos y el número de años que llevan implementados (detrás, entre paréntesis). Aquellos años donde se produjo una intervención significativa de cambio de tendencia están rodeados con un círculo negro. Al lado del año figura una flecha indicando la tendencia que experimentó la resistencia a antibióticos durante ese año (el rojo indica crecimiento; el amarillo, ralentización del crecimiento y el verde descenso).

Figura 32. Comportamiento de la modelización de las resistencias a C3G en *E. coli* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes.

$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 0,86830 + 1,4984t/2012_t - 2,09707t/2013_t$		
AÑO	RESISTENCIA DEFINIDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR
2007	R2006+0,8683	
2008	R2007+0,8683	
2009	R2008+0,8683	
2010	R2009+0,8683	
2011	R2010+0,8683	
2012	R2011+2,3667	AH
2013	R2012+0,2696	AH(2)+2AH+IV
2014	R2013+0,2696	AH(3)+2AH(2)+IV(2)
2015	R2014-0,2696	AH(4)+2AH(3)+IV(3)+AH

2.2.2.2 Resistencia a C3G en *K. pneumoniae*

Figura 33. Evolución y modelización de las resistencias a C3G en *K. pneumoniae* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes



Las flechas rojas indican el año de entrada en vigor de los arbitrajes. La leyenda AH indica arbitraje de armonización de humana. Las siglas IV indican arbitraje de interés de la UE en veterinaria. Las siglas AV indican arbitraje de armonización de veterinaria. Las siglas IH indican arbitraje de interés de la UE en humana. Los números enteros el número de arbitrajes implementados. Los círculos negros aquellos años con intervenciones significativas indicando cambio de tendencia.

El comienzo de la aplicación de las medidas referidas a Fortum® coincide con que una tendencia al alza de 1,22 puntos para cada año con respecto al año anterior.⁵⁷ En 2013 la tendencia creciente se acentúa con una intervención de indicando cambio de tendencia y de signo positivo que añade un extra de 1,87%, coincidiendo ésta en el tiempo con el segundo año de aplicación de las medidas para Fortum y el primero de aplicación del arbitraje de interés de la comunidad en medicamentos veterinarios y de los arbitrajes armonización de Zinnat® y Zinnacef®.^{57, 58, 60, 61}

Desde 2014 en adelante hay una intervención tipo escalón de signo negativo de 3,53%, que empieza en el tercer año de aplicación del arbitraje de Fortum® y el segundo de Zinnat®, Zinnacef® y el arbitraje de veterinaria. 57, 58, 60, 61

Este cambio de tendencia de 2014 se mantiene en 2015 coincidiendo con los siguientes años de vigencia de las medidas de estos arbitrajes y con la implementación de las de Rocephin®, manteniéndose esta tendencia de reducción paulatina de los niveles de resistencia en 0,43% por cada año. 57 - 61

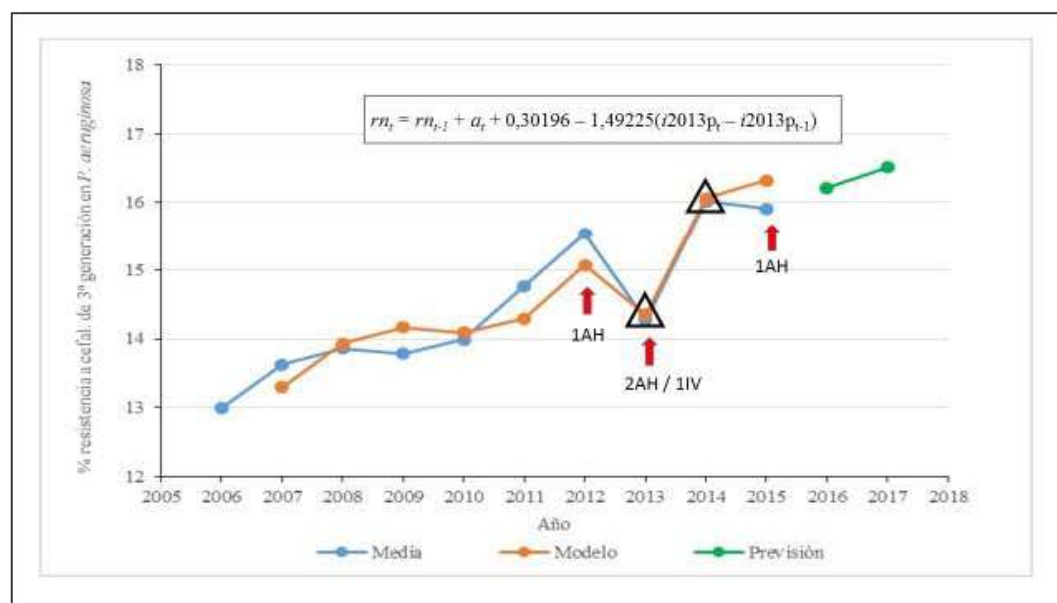
En la siguiente gráfica se muestra de forma esquemática para cada año la ecuación que define el modelo en ese año, una vez despejados los coeficientes, los arbitrajes que estaban en vigor por tipos y el número de años que llevan implementados (detrás, entre paréntesis). Aquellos años donde se produjo una intervención significativa de cambio de tendencia están rodeados con un círculo negro. Al lado del año figura una flecha indicando la tendencia que experimentó la resistencia a antibióticos durante ese año (el rojo indica crecimiento; el amarillo, ralentización del crecimiento y el verde descenso).

Figura 34. Comportamiento de la modelización de las resistencias a C3G en *K. pneumoniae* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes

$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 1,22763 + 1,87477i2013_t - 3,5368i2014_t$		
AÑO	RESISTENCIA DEFINIDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR
2007	R2006 + 1,2276	
2008	R2007 + 1,2276	
2009	R2008 + 1,2276	
2010	R2009 + 1,2276	
2011	R2010 + 1,2276	
2012	R2011 + 1,2276	AH
2013	R2012 + 3,1024	AH(2) + 2AH + IV
2014	R2013 - 0,4340	AH(3) + 2AH(2) + IV(2)
2015	R2014 - 0,4340	AH(4) + 2AH(3) + IV(3) + AH

2.2.2.3 Resistencia a C3G en *P. aeruginosa*

Figura 35. Evolución y modelización de las resistencias a C3G en *P. aeruginosa* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes



Las flechas rojas indican el año de entrada en vigor de los arbitrajes. La leyenda AH indica arbitraje de armonización de humana. Las siglas IV indican arbitraje de interés de la UE en veterinaria. Las siglas AV indican arbitraje de armonización de veterinaria. Las siglas IH indican arbitraje de interés de la UE en humana. Los números enteros el número de arbitrajes implementados. Los triángulos negros aquellos años con intervenciones significativas que no indican cambio de tendencia (escalones o pulsos que se restringen a un número de años concreto).

El comienzo de la aplicación de las medidas referidas a Fortum® en el año 2012 coincide con que una tendencia creciente de 0,3 puntos porcentuales para cada año con respecto al año anterior desde el año 2007 hasta el año 2012.⁵⁷

En 2013 existe un descenso brusco seguido de un repunte de similar proporción en 2014, modelados con una variable tipo pulso que incluye una disminución de 1,19 puntos porcentuales, coincidiendo en el tiempo con el segundo año de aplicación de las medidas para Fortum y el primero de aplicación del arbitraje de

interés de la comunidad en medicamentos veterinarios y de los arbitrajes de armonización de Zinnat® y Zinnacef®, aconteciendo el repunte positivo de 1,79 descrito en el segundo año de vigencia del arbitraje de interés de la comunidad en medicamentos veterinarios y de los arbitrajes armonización de Zinnat® y Zinnacef® y el tercero para Fortum®.^{57, 58, 60, 61}

Desde 2014 en adelante hay una intervención tipo escalón de signo negativo de 3,53%, que empieza en el tercer año de aplicación del arbitraje de Fortum® y el segundo de Zinnat®, Zinnacef® y el arbitraje de veterinaria.^{57, 58, 60, 61} El modelo para el año 2015 coincidiendo con los siguientes años de vigencia de las medidas de estos arbitrajes y con la implementación de las de Rocephin® es descrito de igual forma que en los años del 2007 al 2012, es decir con una tendencia de crecimiento paulatino de 0,3%.^{57 - 61}

La implementación de las medidas de arbitraje coincide con un mantenimiento de los niveles de crecimiento de la resistencia de *P. aeruginosa* a C3G.

En la siguiente gráfica se muestra de forma esquemática para cada año la ecuación que define el modelo en ese año, una vez despejados los coeficientes, los arbitrajes que estaban en vigor por tipos y el número de años que llevan implementados (detrás, entre paréntesis). Aquellos años donde se produjo una intervención significativa que no indica cambio de tendencia (escalones o pulsos que se restringen a un número de años concreto) están indicados con un triángulo negro. Al lado del año figura una flecha indicando la tendencia que experimentó la resistencia a antibióticos durante ese año (el rojo indica crecimiento; el amarillo, ralentización del crecimiento y el verde descenso).

Figura 36. Comportamiento de la modelización de las resistencias a C3G en *P. aeruginosa* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes

$rn_i = rn_{i-1} + a_i + 0,30196 - 1,49225(i2013p_i - i2013p_{i-1})$		
AÑO	RESISTENCIA DEFINIDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR
2007	↑ R2006 + 0,3019	
2008	↑ R2007 + 0,3019	
2009	↑ R2008 + 0,3019	
2010	↑ R2009 + 0,3019	
2011	↑ R2010 + 0,3019	
2012	↑ R2011 + 0,3019	AH
△ 2013	↓ R2012 - 1,1903	AH(2) + 2AH + IV
△ 2014	↑↑ R2013 + 1,7942	AH(3) + 2AH(2) + IV(2)
2015	↑ R2014 + 0,3019	AH(4) + 2AH(3) + IV(3) + AH

2.3 ARBITRAJES DE CARBAPENEMAS EN LA UE ^{48, 49}

2.3.1. Descripción de las medidas adoptadas en cada arbitraje de carbapenemas.

Los siguientes medicamentos conteniendo antibióticos carbapenémicos han sido sometidos a evaluación a través de procedimientos de arbitraje en el CHMP de la EMA.

Tabla 43. Medicamentos conteniendo carbapenemas que han sido sometidos a procedimientos de arbitraje. ^{48, 49}

NOMBRE DEL MEDICAMENTO	SUSTANCIA ACTIVA	ESPECIES DE DESTINO	RAZONES	IMPLEMENTADO EN UE DESDE
Tienam	imipenem / cilastatina	Hombre	Armonizar uso en Europa	2012
Meropenem	meropenem	Hombre	Armonizar uso en Europa	2010

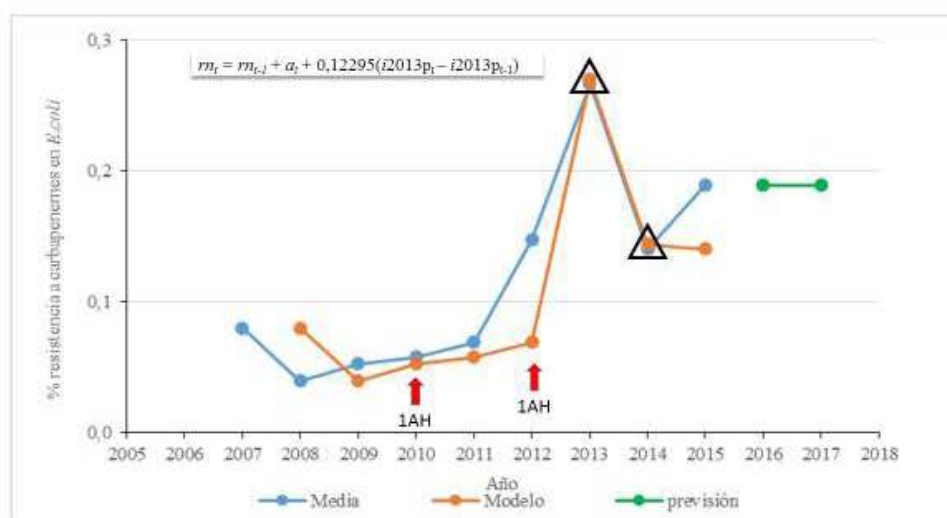
Los arbitrajes para la armonización del uso en Europa de Tienam® y Meropenem® revisaron las indicaciones y posología a la luz de las evidencias científicas disponibles, se actualizaron las referencias a los puntos de corte de EUCAST y se clasificó a *E. coli* y *K. pneumoniae* como especies frecuentemente sensibles a imipenem y meropenem respectivamente, y a *P. aeruginosa* como una especie para la que la resistencia adquirida puede ser un problema.^{48, 49} Así pues, en los años 2010 y 2012 han entrado en vigor medidas legislativas optimizando y restringiendo el uso de todos los carbapenemas en la UE.

Tras describir la evolución de las series temporales de resistencia a carbapenemas en *E. coli*, *K. pneumoniae* y en *P. aeruginosa* para la UE, encontrándose en su conjunto por debajo de los preocupantes valores que describe la OMS, estudiaremos la serie histórica de evolución de resistencias a carbapenemas en relación al momento de la aplicación de las medidas de los arbitrajes.

2.3.2 Relación entre la serie histórica de la evolución de resistencia a carbapenemas, junto con su modelización, y la aplicación de las medidas de los arbitrajes.

2.3.2.1 Resistencia a carbapenemas en *E. coli*

Figura 37. Evolución y modelización de las resistencias a carbapenemas en *E. coli* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes



Las flechas rojas indican el año de entrada en vigor de los arbitrajes. La leyenda AH indica arbitraje de armonización de humana. Las siglas IV indican arbitraje de interés de la UE en veterinaria. Las siglas AV indican arbitraje de armonización de veterinaria. Las siglas IH indican arbitraje de interés de la UE en humana. Los números enteros el número de arbitrajes implementados. Los triángulos negros aquellos años con intervenciones significativas que no indican cambio de tendencia (escalones o pulsos que se restringen a un número de años concreto).

La entrada en vigor de los arbitrajes en 2010 y 2012 se produce antes de la única intervención destacada de la serie, que es de tipo pulso (únicamente aplicable al año 2013, sin más continuidad y por tanto sin implicar cambio de tendencia), signo positivo y de valor 0,12%. Lo más destacable es que antes y después de los arbitrajes la resistencia se ha mantenido en valores muy bajos, entre el 0 y el 0,3%.^{48, 49}

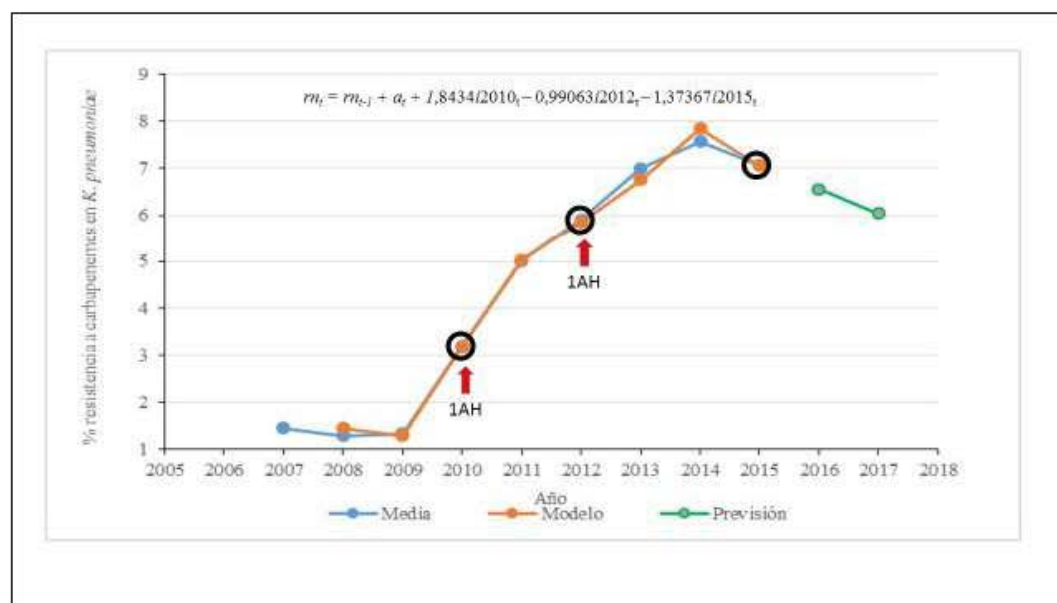
En la siguiente gráfica se muestra de forma esquemática para cada año la ecuación que define el modelo en ese año, una vez despejados los coeficientes, los arbitrajes que estaban en vigor por tipos y el número de años que llevan implementados (detrás, entre paréntesis). Aquellos años donde se produjo una intervención significativa que no indica cambio de tendencia (escalones o pulsos que se restringen a un número de años concreto) están indicados con un triángulo negro. Al lado del año figura una flecha indicando la tendencia que experimentó la resistencia a antibióticos durante ese año (el rojo indica crecimiento; el amarillo, ralentización del crecimiento y el verde descenso).

Figura 38. Comportamiento de la modelización de las resistencias a carbapenemas en *E. coli* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes

$m_t = m_{t-1} + a_t + 0,12295(i2013p_t - i2013p_{t-1})$		
AÑO	RESISTENCIA DEFINIDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR
2008	R2007	
2009	R2008	
2010	R2009	AH
2011	R2010	AH(1)
2012	R2011	AH(2) + AH
△ 2013 ↑	R2012 + 0,12295	AH(3) + AH(2)
△ 2014 ↓	R2013 - 0,12295	AH(4) + AH(3)
2015	R2014	AH(5) + AH(4)

2.3.2.2. Resistencia a carbapenemas en *K. pneumoniae*

Figura 39. Evolución y modelización de las resistencias a carbapenemas en *K. pneumoniae* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes



Las flechas rojas indican el año de entrada en vigor de los arbitrajes. La leyenda AH indica arbitraje de armonización de humana. Las siglas IV indican arbitraje de interés de la UE en veterinaria. Las siglas AV indican arbitraje de armonización de veterinaria. Las siglas IH indican arbitraje de interés de la UE en humana. Los números enteros el número de arbitrajes implementados. Los círculos negros aquellos años con intervenciones significativas indicando cambio de tendencia.

El estudio de esta serie resulta interesante por diferentes razones. En la misma serie modelizada existen tres intervenciones de tipo escalón (cambios de tendencia) y con un patrón similar al observado en otras series: un comienzo sin variaciones (hasta 2009) seguido de un incremento brusco de 1,84% por año (hasta 2011) que posteriormente se ralentiza (disminución de 0,9% sobre el valor anterior); y en este caso además llega a invertirse (disminución de 0,52% entre 2014 y 2015). La entrada en vigor de las medidas optimizando el uso de imipenem y meropenem llegan en 2010 – mitad de la subida brusca – y 2012 – ralentización de la subida inicial.^{48, 49} La vigencia de las medidas coincide con

cambios de tendencia posteriores ralentizando o revertiendo la tendencia creciente; si bien también coincide con los valores más altos de resistencia alcanzados.

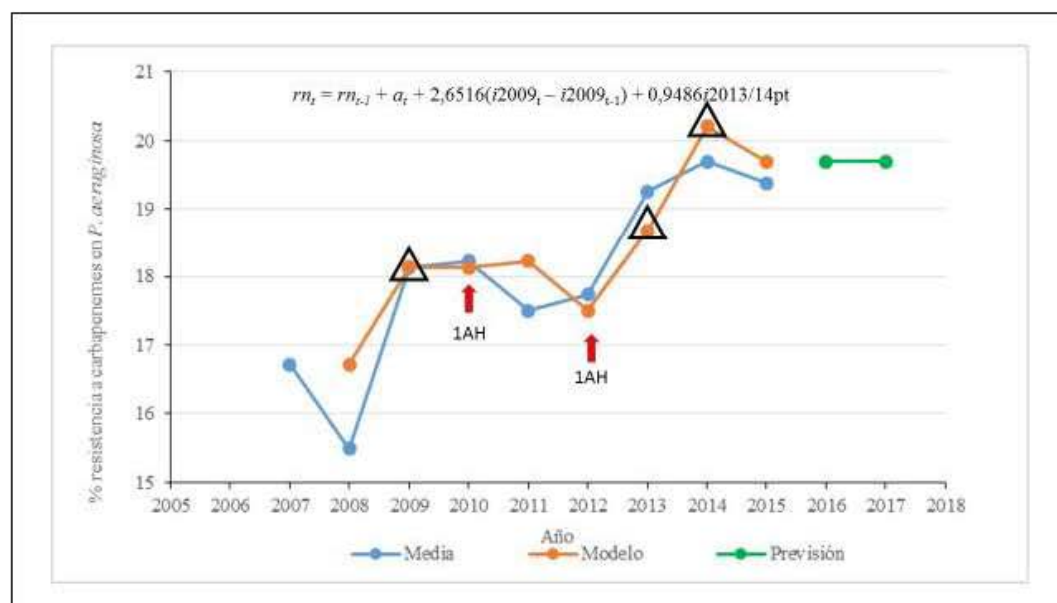
En la siguiente gráfica se muestra de forma esquemática para cada año la ecuación que define el modelo en ese año, una vez despejados los coeficientes, los arbitrajes que estaban en vigor por tipos y el número de años que llevan implementados (detrás, entre paréntesis). Aquellos años donde se produjo una intervención significativa de cambio de tendencia están rodeados con un círculo negro. Al lado del año figura una flecha indicando la tendencia que experimentó la resistencia a antibióticos durante ese año (el rojo indica crecimiento; el amarillo, ralentización del crecimiento y el verde descenso).

Figura 40. Comportamiento de la modelización de las resistencias a carbapenemas en *K. pneumoniae* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes

$rn_t = rn_{t-1} + a_t + 1,8434/2010_t - 0,99063/2012_t - 1,37367/2015_t$		
AÑO	RESISTENCIA DEFINIDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO, AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR
2008	R2007	
2009	R2008	
2010	R2009 + 1,8434	AH
2011	R2010 + 1,8434	AH(1)
2012	R2011 + 0,85277	AH(2) + AH
2013	R2012 + 0,85277	AH(3) + AH(2)
2014	R2013 + 0,85277	AH(4) + AH(3)
2015	R2014 - 0,5209	AH(5) + AH(4)

2.3.2.3. Resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa*

Figura 41. Evolución y modelización de las resistencias a carbapenemas en *P. aeruginosa* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes



Las flechas rojas indican el año de entrada en vigor de los arbitrajes. La leyenda AH indica arbitraje de armonización de humana. Las siglas IV indican arbitraje de interés de la UE en veterinaria. Las siglas AV indican arbitraje de armonización de veterinaria. Las siglas IH indican arbitraje de interés de la UE en humana. Los números enteros el número de arbitrajes implementados. Los triángulos negros aquellos años con intervenciones significativas que no indican cambio de tendencia (escalones o pulsos que se restringen a un número de años concreto).

La modelización de la serie de la resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa* alterna periodos sin intervenciones, donde el valor que mejor explica la resistencia observada es el del año anterior, con dos intervenciones tipo pulso anual (2009) y bianual (2013 y 2014) para modelar las subidas de estos años; que explican la tendencia alcista de la serie. El primer pulso, el más fuerte de la serie, tiene lugar previamente a la aplicación de las medidas restrictivas para Meronem® (2010) y el segundo pulso también de carácter positivo tras la vigencia de 3 años de la optimización de las condiciones de autorización de Meronem® y uno para

Tienam®.48, 49 Desde su aplicación no se ha observado ningún cambio de tendencia significativo en la serie de la prevalencia de las resistencias.

En la siguiente gráfica se muestra de forma esquemática para cada año la ecuación que define el modelo en ese año, una vez despejados los coeficientes, los arbitrajes que estaban en vigor por tipos y el número de años que llevan implementados (detrás, entre paréntesis). Aquellos años donde se produjo una intervención significativa que no indica cambio de tendencia (escalones o pulsos que se restringen a un número de años concreto) están indicados con un triángulo negro. Al lado del año figura una flecha indicando la tendencia que experimentó la resistencia a antibióticos durante ese año (el rojo indica crecimiento; el amarillo, ralentización del crecimiento y el verde descenso).

Figura 42. Comportamiento de la modelización de las resistencias a carbapenemas en *P. aeruginosa* junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes

$m_t = m_{t-1} + a_t + 2,6516(i2009_t - i2009_{t-1}) + 0,9486i2013/14pt$		
AÑO	RESISTENCIA DEFINIDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO, AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR
2008	R2007	
2009	R2008	
△ 2010 ↑	R2009 + 2,6516	AH
2011	R2010	AH(1)
2012	R2011	AH(2) + AH
△ 2013 ↑	R2012 + 0,9486	AH(3) + AH(2)
△ 2014 ↑	R2013 + 0,9486	AH(4) + AH(3)
2015	R2014	AH(5) + AH(4)

2.4. PATRONES DE EVOLUCIÓN DE LAS INTERVENCIONES SIGNIFICATIVAS EN LAS SERIES EN RELACIÓN CON LOS PROCEDIMIENTOS DE ARBITRAJES.

Figura 43. Resumen de las 9 series de evolución y modelización de las resistencias junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes

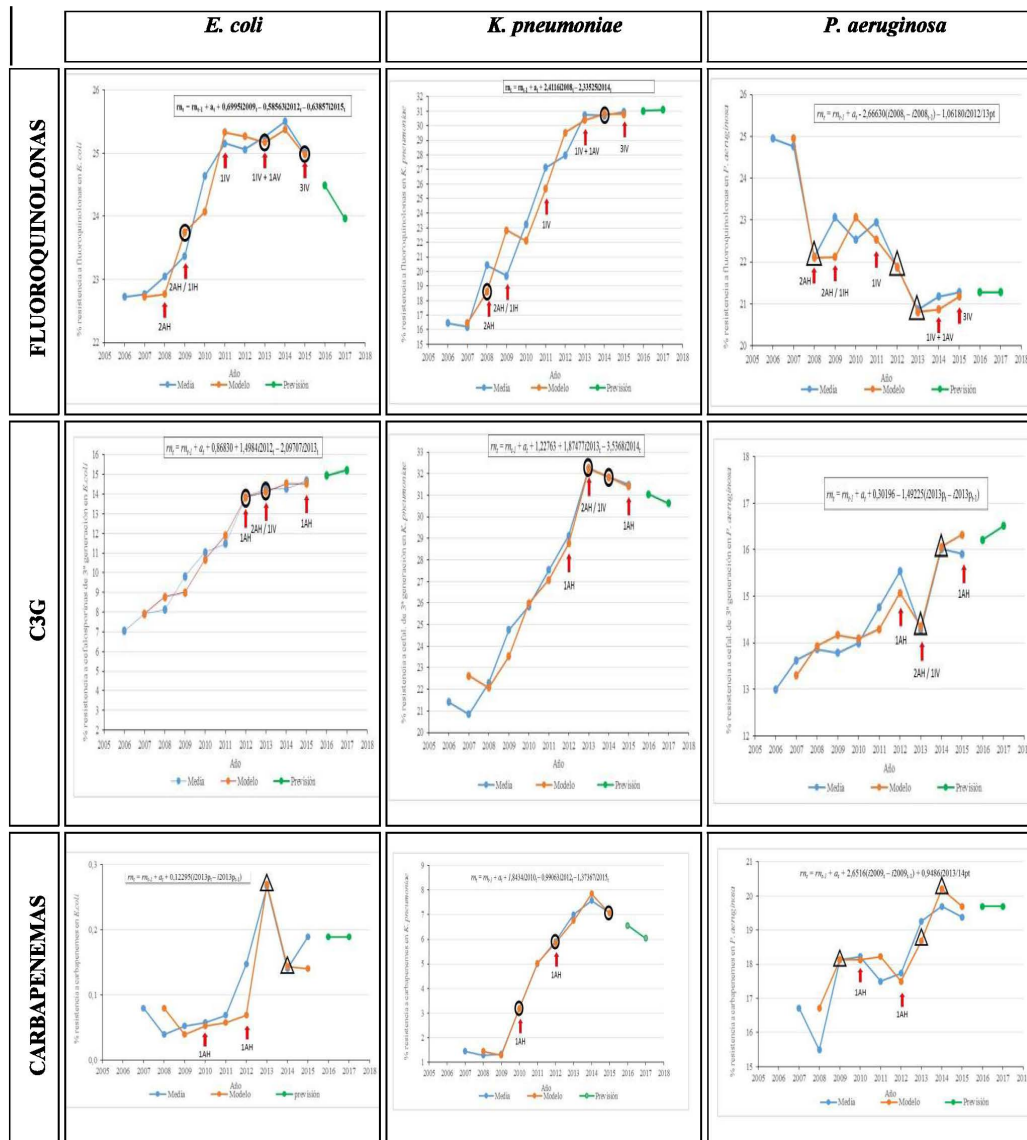


Figura 44. Resumen del comportamiento de la modelización de las resistencias junto con los años de aplicación de los diferentes arbitrajes en las 9 series

	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>																																																																																										
FQs	<div>$r_{it} = r_{it-1} + a_i + 0.000209t_i - 0.0000201t_i^2 - 0.0000201t_i^3$</div> <table><thead><tr><th>AÑO</th><th>RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO</th><th>TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR</th></tr></thead><tbody><tr><td>2007</td><td>R2007</td><td></td></tr><tr><td>2008</td><td>R2007</td><td>AB1</td></tr><tr><td>2009</td><td>R2008 + 0.0005</td><td>AB1(1) + AB1 + AB2</td></tr><tr><td>2010</td><td>R2008 + 0.0005</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2)</td></tr><tr><td>2011</td><td>R2009 + 0.0005</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV</td></tr><tr><td>2012</td><td>R2009 + 0.0005</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB</td></tr><tr><td>2013</td><td>R2010 + 0.1138</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB</td></tr><tr><td>2014</td><td>R2010 + 0.1138</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2)</td></tr><tr><td>2015</td><td>R2011 + 0.5247</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3</td></tr></tbody></table>	AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR	2007	R2007		2008	R2007	AB1	2009	R2008 + 0.0005	AB1(1) + AB1 + AB2	2010	R2008 + 0.0005	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2)	2011	R2009 + 0.0005	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV	2012	R2009 + 0.0005	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB	2013	R2010 + 0.1138	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB	2014	R2010 + 0.1138	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2)	2015	R2011 + 0.5247	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3	<div>$r_{it} = r_{it-1} + a_i + 0.000209t_i - 0.0000201t_i^2 - 0.0000201t_i^3$</div> <table><thead><tr><th>AÑO</th><th>RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO</th><th>TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR</th></tr></thead><tbody><tr><td>2007</td><td>R2007</td><td></td></tr><tr><td>2008</td><td>R2007 + 2.4336</td><td>AB1</td></tr><tr><td>2009</td><td>R2008 + 2.4336</td><td>AB1(1) + AB1 + AB2</td></tr><tr><td>2010</td><td>R2009 + 2.4336</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2)</td></tr><tr><td>2011</td><td>R2010 + 2.4336</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV</td></tr><tr><td>2012</td><td>R2011 + 2.4336</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB</td></tr><tr><td>2013</td><td>R2012 + 2.4336</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2)</td></tr><tr><td>2014</td><td>R2013 + 0.0736</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3</td></tr><tr><td>2015</td><td>R2014 + 0.0736</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3 + AB4</td></tr></tbody></table>	AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR	2007	R2007		2008	R2007 + 2.4336	AB1	2009	R2008 + 2.4336	AB1(1) + AB1 + AB2	2010	R2009 + 2.4336	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2)	2011	R2010 + 2.4336	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV	2012	R2011 + 2.4336	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB	2013	R2012 + 2.4336	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2)	2014	R2013 + 0.0736	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3	2015	R2014 + 0.0736	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3 + AB4	<div>$r_{it} = r_{it-1} + a_i + 0.000209t_i - 0.0000201t_i^2 - 0.0000201t_i^3$</div> <table><thead><tr><th>AÑO</th><th>RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO</th><th>TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR</th></tr></thead><tbody><tr><td>2007</td><td>R2007</td><td></td></tr><tr><td>2008</td><td>R2007 + 2.6668</td><td>AB1</td></tr><tr><td>2009</td><td>R2008</td><td>AB1(1) + AB1 + AB2</td></tr><tr><td>2010</td><td>R2009</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2)</td></tr><tr><td>2011</td><td>R2010</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV</td></tr><tr><td>2012</td><td>R2011 + 1.0618</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB</td></tr><tr><td>2013</td><td>R2012 + 1.0618</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2)</td></tr><tr><td>2014</td><td>R2013</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3</td></tr><tr><td>2015</td><td>R2014</td><td>AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3 + AB4</td></tr></tbody></table>	AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR	2007	R2007		2008	R2007 + 2.6668	AB1	2009	R2008	AB1(1) + AB1 + AB2	2010	R2009	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2)	2011	R2010	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV	2012	R2011 + 1.0618	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB	2013	R2012 + 1.0618	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2)	2014	R2013	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3	2015	R2014	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3 + AB4
	AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR																																																																																										
2007	R2007																																																																																												
2008	R2007	AB1																																																																																											
2009	R2008 + 0.0005	AB1(1) + AB1 + AB2																																																																																											
2010	R2008 + 0.0005	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2)																																																																																											
2011	R2009 + 0.0005	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV																																																																																											
2012	R2009 + 0.0005	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB																																																																																											
2013	R2010 + 0.1138	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB																																																																																											
2014	R2010 + 0.1138	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2)																																																																																											
2015	R2011 + 0.5247	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3																																																																																											
AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR																																																																																											
2007	R2007																																																																																												
2008	R2007 + 2.4336	AB1																																																																																											
2009	R2008 + 2.4336	AB1(1) + AB1 + AB2																																																																																											
2010	R2009 + 2.4336	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2)																																																																																											
2011	R2010 + 2.4336	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV																																																																																											
2012	R2011 + 2.4336	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB																																																																																											
2013	R2012 + 2.4336	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2)																																																																																											
2014	R2013 + 0.0736	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3																																																																																											
2015	R2014 + 0.0736	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3 + AB4																																																																																											
AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR																																																																																											
2007	R2007																																																																																												
2008	R2007 + 2.6668	AB1																																																																																											
2009	R2008	AB1(1) + AB1 + AB2																																																																																											
2010	R2009	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2)																																																																																											
2011	R2010	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV																																																																																											
2012	R2011 + 1.0618	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB																																																																																											
2013	R2012 + 1.0618	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2)																																																																																											
2014	R2013	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3																																																																																											
2015	R2014	AB1(1) + AB1(2) + AB2(2) + IV + AB + AB2(2) + AB3 + AB4																																																																																											
C3G	<div>$r_{it} = r_{it-1} + a_i + 0.000209t_i - 0.0000201t_i^2 - 0.0000201t_i^3$</div> <table><thead><tr><th>AÑO</th><th>RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO</th><th>TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR</th></tr></thead><tbody><tr><td>2007</td><td>R2007 + 0.0003</td><td></td></tr><tr><td>2008</td><td>R2007 + 0.0003</td><td></td></tr><tr><td>2009</td><td>R2008 + 0.0003</td><td></td></tr><tr><td>2010</td><td>R2009 + 0.0003</td><td></td></tr><tr><td>2011</td><td>R2010 + 0.0003</td><td></td></tr><tr><td>2012</td><td>R2011 + 2.0607</td><td>AB1</td></tr><tr><td>2013</td><td>R2012 + 0.2606</td><td>AB1(1) + AB1 + IV</td></tr><tr><td>2014</td><td>R2013 + 0.2606</td><td>AB1(1) + AB1(2) + IV</td></tr><tr><td>2015</td><td>R2014 + 0.2606</td><td>AB1(1) + AB1(2) + IV + AB</td></tr></tbody></table>	AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR	2007	R2007 + 0.0003		2008	R2007 + 0.0003		2009	R2008 + 0.0003		2010	R2009 + 0.0003		2011	R2010 + 0.0003		2012	R2011 + 2.0607	AB1	2013	R2012 + 0.2606	AB1(1) + AB1 + IV	2014	R2013 + 0.2606	AB1(1) + AB1(2) + IV	2015	R2014 + 0.2606	AB1(1) + AB1(2) + IV + AB	<div>$r_{it} = r_{it-1} + a_i + 0.000209t_i - 0.0000201t_i^2 - 0.0000201t_i^3$</div> <table><thead><tr><th>AÑO</th><th>RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO</th><th>TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR</th></tr></thead><tbody><tr><td>2007</td><td>R2007 + 1.2276</td><td></td></tr><tr><td>2008</td><td>R2007 + 1.2276</td><td></td></tr><tr><td>2009</td><td>R2008 + 1.2276</td><td></td></tr><tr><td>2010</td><td>R2009 + 1.2276</td><td></td></tr><tr><td>2011</td><td>R2010 + 1.2276</td><td></td></tr><tr><td>2012</td><td>R2011 + 1.2276</td><td>AB1</td></tr><tr><td>2013</td><td>R2012 + 3.3024</td><td>AB1(1) + AB1 + IV</td></tr><tr><td>2014</td><td>R2013 + 0.4340</td><td>AB1(1) + AB1(2) + IV</td></tr><tr><td>2015</td><td>R2014 + 0.4340</td><td>AB1(1) + AB1(2) + IV + AB</td></tr></tbody></table>	AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR	2007	R2007 + 1.2276		2008	R2007 + 1.2276		2009	R2008 + 1.2276		2010	R2009 + 1.2276		2011	R2010 + 1.2276		2012	R2011 + 1.2276	AB1	2013	R2012 + 3.3024	AB1(1) + AB1 + IV	2014	R2013 + 0.4340	AB1(1) + AB1(2) + IV	2015	R2014 + 0.4340	AB1(1) + AB1(2) + IV + AB	<div>$r_{it} = r_{it-1} + a_i + 0.000209t_i - 0.0000201t_i^2 - 0.0000201t_i^3$</div> <table><thead><tr><th>AÑO</th><th>RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO</th><th>TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR</th></tr></thead><tbody><tr><td>2007</td><td>R2007 + 0.0003</td><td></td></tr><tr><td>2008</td><td>R2007 + 0.0003</td><td></td></tr><tr><td>2009</td><td>R2008 + 0.0003</td><td></td></tr><tr><td>2010</td><td>R2009 + 0.0003</td><td></td></tr><tr><td>2011</td><td>R2010 + 0.0003</td><td>AB1</td></tr><tr><td>2012</td><td>R2011 + 1.0903</td><td>AB1(1) + AB1 + IV</td></tr><tr><td>2013</td><td>R2012 + 1.7942</td><td>AB1(1) + AB1(2) + IV</td></tr><tr><td>2014</td><td>R2013 + 0.5009</td><td>AB1(1) + AB1(2) + IV + AB</td></tr><tr><td>2015</td><td>R2014 + 0.5009</td><td>AB1(1) + AB1(2) + IV + AB + AB2</td></tr></tbody></table>	AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR	2007	R2007 + 0.0003		2008	R2007 + 0.0003		2009	R2008 + 0.0003		2010	R2009 + 0.0003		2011	R2010 + 0.0003	AB1	2012	R2011 + 1.0903	AB1(1) + AB1 + IV	2013	R2012 + 1.7942	AB1(1) + AB1(2) + IV	2014	R2013 + 0.5009	AB1(1) + AB1(2) + IV + AB	2015	R2014 + 0.5009	AB1(1) + AB1(2) + IV + AB + AB2
	AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR																																																																																										
2007	R2007 + 0.0003																																																																																												
2008	R2007 + 0.0003																																																																																												
2009	R2008 + 0.0003																																																																																												
2010	R2009 + 0.0003																																																																																												
2011	R2010 + 0.0003																																																																																												
2012	R2011 + 2.0607	AB1																																																																																											
2013	R2012 + 0.2606	AB1(1) + AB1 + IV																																																																																											
2014	R2013 + 0.2606	AB1(1) + AB1(2) + IV																																																																																											
2015	R2014 + 0.2606	AB1(1) + AB1(2) + IV + AB																																																																																											
AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR																																																																																											
2007	R2007 + 1.2276																																																																																												
2008	R2007 + 1.2276																																																																																												
2009	R2008 + 1.2276																																																																																												
2010	R2009 + 1.2276																																																																																												
2011	R2010 + 1.2276																																																																																												
2012	R2011 + 1.2276	AB1																																																																																											
2013	R2012 + 3.3024	AB1(1) + AB1 + IV																																																																																											
2014	R2013 + 0.4340	AB1(1) + AB1(2) + IV																																																																																											
2015	R2014 + 0.4340	AB1(1) + AB1(2) + IV + AB																																																																																											
AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR																																																																																											
2007	R2007 + 0.0003																																																																																												
2008	R2007 + 0.0003																																																																																												
2009	R2008 + 0.0003																																																																																												
2010	R2009 + 0.0003																																																																																												
2011	R2010 + 0.0003	AB1																																																																																											
2012	R2011 + 1.0903	AB1(1) + AB1 + IV																																																																																											
2013	R2012 + 1.7942	AB1(1) + AB1(2) + IV																																																																																											
2014	R2013 + 0.5009	AB1(1) + AB1(2) + IV + AB																																																																																											
2015	R2014 + 0.5009	AB1(1) + AB1(2) + IV + AB + AB2																																																																																											
CARBAPEN.	<div>$r_{it} = r_{it-1} + a_i + 0.000209t_i - 0.0000201t_i^2 - 0.0000201t_i^3$</div> <table><thead><tr><th>AÑO</th><th>RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO</th><th>TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR</th></tr></thead><tbody><tr><td>2008</td><td>R2007</td><td></td></tr><tr><td>2009</td><td>R2008</td><td></td></tr><tr><td>2010</td><td>R2009</td><td>AB1</td></tr><tr><td>2011</td><td>R2010</td><td>AB1(1)</td></tr><tr><td>2012</td><td>R2011</td><td>AB1(1) + AB1</td></tr><tr><td>2013</td><td>R2012 + 0.12295</td><td>AB1(1) + AB1(2)</td></tr><tr><td>2014</td><td>R2013 + 0.12295</td><td>AB1(1) + AB1(2)</td></tr><tr><td>2015</td><td>R2014</td><td>AB1(1) + AB1(2)</td></tr></tbody></table>	AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR	2008	R2007		2009	R2008		2010	R2009	AB1	2011	R2010	AB1(1)	2012	R2011	AB1(1) + AB1	2013	R2012 + 0.12295	AB1(1) + AB1(2)	2014	R2013 + 0.12295	AB1(1) + AB1(2)	2015	R2014	AB1(1) + AB1(2)	<div>$r_{it} = r_{it-1} + a_i + 0.000209t_i - 0.0000201t_i^2 - 0.0000201t_i^3$</div> <table><thead><tr><th>AÑO</th><th>RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO</th><th>TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR</th></tr></thead><tbody><tr><td>2008</td><td>R2007</td><td></td></tr><tr><td>2009</td><td>R2008</td><td></td></tr><tr><td>2010</td><td>R2009 + 1.8434</td><td>AB1</td></tr><tr><td>2011</td><td>R2010 + 1.8434</td><td>AB1(1)</td></tr><tr><td>2012</td><td>R2011 + 0.85277</td><td>AB1(1) + AB1</td></tr><tr><td>2013</td><td>R2012 + 0.85277</td><td>AB1(1) + AB1(2)</td></tr><tr><td>2014</td><td>R2013 + 0.85277</td><td>AB1(1) + AB1(2)</td></tr><tr><td>2015</td><td>R2014 + 0.5208</td><td>AB1(1) + AB1(2)</td></tr></tbody></table>	AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR	2008	R2007		2009	R2008		2010	R2009 + 1.8434	AB1	2011	R2010 + 1.8434	AB1(1)	2012	R2011 + 0.85277	AB1(1) + AB1	2013	R2012 + 0.85277	AB1(1) + AB1(2)	2014	R2013 + 0.85277	AB1(1) + AB1(2)	2015	R2014 + 0.5208	AB1(1) + AB1(2)	<div>$r_{it} = r_{it-1} + a_i + 0.000209t_i - 0.0000201t_i^2 - 0.0000201t_i^3$</div> <table><thead><tr><th>AÑO</th><th>RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO</th><th>TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR</th></tr></thead><tbody><tr><td>2008</td><td>R2007</td><td></td></tr><tr><td>2009</td><td>R2008</td><td></td></tr><tr><td>2010</td><td>R2009 + 1.8434</td><td>AB1</td></tr><tr><td>2011</td><td>R2010 + 1.8434</td><td>AB1(1)</td></tr><tr><td>2012</td><td>R2011 + 0.85277</td><td>AB1(1) + AB1</td></tr><tr><td>2013</td><td>R2012 + 0.85277</td><td>AB1(1) + AB1(2)</td></tr><tr><td>2014</td><td>R2013 + 0.85277</td><td>AB1(1) + AB1(2)</td></tr><tr><td>2015</td><td>R2014 + 0.5208</td><td>AB1(1) + AB1(2)</td></tr></tbody></table>	AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR	2008	R2007		2009	R2008		2010	R2009 + 1.8434	AB1	2011	R2010 + 1.8434	AB1(1)	2012	R2011 + 0.85277	AB1(1) + AB1	2013	R2012 + 0.85277	AB1(1) + AB1(2)	2014	R2013 + 0.85277	AB1(1) + AB1(2)	2015	R2014 + 0.5208	AB1(1) + AB1(2)									
	AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR																																																																																										
2008	R2007																																																																																												
2009	R2008																																																																																												
2010	R2009	AB1																																																																																											
2011	R2010	AB1(1)																																																																																											
2012	R2011	AB1(1) + AB1																																																																																											
2013	R2012 + 0.12295	AB1(1) + AB1(2)																																																																																											
2014	R2013 + 0.12295	AB1(1) + AB1(2)																																																																																											
2015	R2014	AB1(1) + AB1(2)																																																																																											
AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR																																																																																											
2008	R2007																																																																																												
2009	R2008																																																																																												
2010	R2009 + 1.8434	AB1																																																																																											
2011	R2010 + 1.8434	AB1(1)																																																																																											
2012	R2011 + 0.85277	AB1(1) + AB1																																																																																											
2013	R2012 + 0.85277	AB1(1) + AB1(2)																																																																																											
2014	R2013 + 0.85277	AB1(1) + AB1(2)																																																																																											
2015	R2014 + 0.5208	AB1(1) + AB1(2)																																																																																											
AÑO	RESISTENCIA DEFUNDA POR EL MODELO	TIPO DE ARBITRAJES IMPLEMENTADO. AÑOS TRANSCURRIDOS DESDE SU ENTRADA EN VIGOR																																																																																											
2008	R2007																																																																																												
2009	R2008																																																																																												
2010	R2009 + 1.8434	AB1																																																																																											
2011	R2010 + 1.8434	AB1(1)																																																																																											
2012	R2011 + 0.85277	AB1(1) + AB1																																																																																											
2013	R2012 + 0.85277	AB1(1) + AB1(2)																																																																																											
2014	R2013 + 0.85277	AB1(1) + AB1(2)																																																																																											
2015	R2014 + 0.5208	AB1(1) + AB1(2)																																																																																											

Las 9 series estudiadas se pueden agrupar en 4 patrones de comportamiento diferentes:

PATRON A

En 5 de las 9 series estudiadas la vigencia de todas las medidas regulatorias tomadas en la familia de antibióticos coincide en el tiempo con cambios de tendencia estadísticamente demostrados que han ralentizado la tendencia creciente o incluso han llegado a revertirla para las series de:

- resistencias a C3G en *E. coli*
- resistencias a C3G en *K. pneumoniae*
- resistencias a fluoroquinolonas en *E. coli*
- resistencias a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae*
- resistencias a carbapenemas en *K. pneumoniae*

En todos estos casos se observa una tendencia inicial creciente que con el paso del tiempo se ralentiza o revierte. No obstante, los valores más actuales (2014 y 2015) se sitúan como los de prevalencia de resistencia más alta de la serie registrada, o muy cerca de estos.

PATRÓN B

En la serie de resistencias a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* la vigencia de las diferentes medidas regulatorias coincide en el tiempo con niveles más bajos de resistencia que al principio del estudio, si bien el principal escalón de bajada de 3 puntos porcentuales observado es anterior a su implementación, por lo que podemos descartar que tenga relación con estos. No obstante, existe un descenso modelado con un pulso de 2 puntos en la prevalencia que tiene lugar después de las medidas tomadas en ciprofloxacina, norfloxacina y advertencias en las quinolonas. Las dos intervenciones significativas son de tipo escalón, a diferencia de las observadas en otras series con reversiones o ralentizaciones de la tendencia creciente mediante intervenciones tipo rampa. Las medidas restantes en

enrofloxacino no están ligadas a cambios significativos sino con una prevalencia constante que se mantiene en 2014 y 2015.

PATRÓN C

Engloba dos series estudiadas. Para las series de resistencias a C3G y carbapenemas en *P. aeruginosa* el momento de entrada en vigor de los arbitrajes y su plena aplicación en años venideros no coincide con cambios de tendencia significativos y los años más actuales son los de prevalencia más alta, reflejando la tendencia al alza mantenida en toda la serie.

PATRÓN D

Finalmente, la serie de resistencia a carbapenemas en *E. coli* se mantiene entre el 0 y el 0,3% antes, durante y tras la implementación de los arbitrajes de armonización de imipenem y meropenem.

2.5 CONSIDERACIONES NECESARIAS DE LOS PROCEDIMIENTOS DE ARBITRAJE

Uno de los objetivos de esta tesis doctoral fue el de evaluar la asociación entre la legislación europea optimizando los términos de utilización de las C3G, fluoroquinolonas y carbapenemas y la evolución de las resistencias bacterianas a estos compuestos en *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* a través del estudio retrospectivo de la prevalencia de resistencia observada y dedicando una especial atención a su comportamiento en cada año. Asimismo, este estudio persigue igualmente desarrollar modelos econométricos con vocación de modelar la evolución de las resistencias bacterianas.

En relación a nuestro primer objetivo, únicamente la entrada en vigor de los arbitrajes que afectaban a medicamentos cuyas sustancias activas eran C3G, fluoroquinolonas y carbapenemas han sido epidemiológicamente estudiados en relación a la evolución de la prevalencia de las resistencias en dichas familias.

No obstante, algunos de los arbitrajes descritos incluían entre las sustancias activas bajo el ámbito de aplicación algunas que no eran exactamente C3G, fluoroquinolonas o carbapenemas.

Así los arbitrajes de armonización de Zinnia® y Zinnacef® afectaban a cefuroxima, que en realidad es una cefalosporina de segunda generación. Además, ceftiofur es una cefalosporina de tercera generación de uso únicamente en medicina veterinaria. La cefquinoma es una cefalosporina de cuarta generación, si bien parece claro que todas las medidas con incidencia en cefalosporinas de cuarta generación puedan afectar a las C3G en su conjunto. Para los arbitrajes de fluoroquinolonas el arbitraje de interés de la comunidad en medicina veterinaria incluyendo las medidas de uso prudente introducía una serie de medidas tanto en fluoroquinolonas como en quinolonas como el ácido nalidíxico y flumequinas, que en realidad no son fluoroquinolonas en sentido estricto.

Otro aspecto que es necesario matizar es que las C3G, fluoroquinolonas y carbapenemas empleados para evaluar las si las muestras tomadas eran sensibles, intermedias o resistentes a dichas familias de antibióticos no eran en algunos casos las mismas que aquellas sobre las que los arbitrajes han tomado medidas de optimización de las condiciones de empleo de los antibióticos.

Si analizamos la base de datos de EARS-Net comprobamos que por ejemplo cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxoma han sido las C3G empleadas para evaluar las muestras tomadas como sensibles, intermedias o resistentes en *E. coli* y *K. pneumoniae*, empleándose los puntos de corte definidos según las guías vigentes para cada una de las sustancias. Los puntos de corte para las distintas C3G, fluoroquinolonas o carbapenemas pueden ser diferentes. No obstante, finalmente clasifican a dicha muestra analizada como susceptible, resistente o intermedia a dicho antibiótico en función de estos criterios, y por ende a dicha familia de antibióticos en base a este análisis previo.

Por otra parte, aquellas que estaban en el ámbito de los arbitrajes no eran exactamente las mismas: ceftiofur (medicamento de uso veterinario), cefaperezona, ceftazidima y ceftriaxoma.

Tabla 44. Sustancias activas en EARS-Net y en procedimientos de arbitraje

FAMILIA DE ANTIBIÓTICOS	MICROORG.	EARS-NET	ARBITRAJES
Cefalosporinas de tercera generación	<i>E. coli</i>	cefotaxima, ceftriaxona o ceftazidima	ceftiofur, cefquinoma, cefaperazona, ceftazidima, cefuroxima sódica, cefuroxima axetilo y ceftriaxona
Cefalosporinas de tercera generación	<i>K. pneumoniae</i>	cefotaxima, ceftriaxona o ceftazidima	ceftiofur, cefquinoma, cefaperazona, ceftazidima, cefuroxima sódica, cefuroxima axetilo y ceftriaxona
Cefalosporinas de tercera generación	<i>P. aeruginosa</i>	ceftazidima	ceftiofur, cefquinoma, cefaperazona, ceftazidima, cefuroxima sódica, cefuroxima axetilo y ceftriaxona
Fluoroquinolonas	<i>E. coli</i>	ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina u ofloxacina	Ciprofloxacina, norfloxacina, Quinolonas/Fluoroquinolonas y enrofloxacin
Fluoroquinolonas	<i>K. pneumoniae</i>	ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina u ofloxacina	Ciprofloxacina, norfloxacina, Quinolonas/Fluoroquinolonas y enrofloxacin
Fluoroquinolonas	<i>P. aeruginosa</i>	ciprofloxacina y levofloxacina	Ciprofloxacina, norfloxacina, Quinolonas/Fluoroquinolonas y enrofloxacin
Carbapenemas	<i>E. coli</i>	meropenem, imipenem o ertapenem	imipenem y meropenem
Carbapenemas	<i>K. pneumoniae</i>	meropenem, imipenem o ertapenem	imipenem y meropenem
Carbapenemas	<i>P. aeruginosa</i>	imipenem o meropenem	imipenem y meropenem

Igualmente, es de esperar que las medidas adoptadas para restringir un uso incorrecto de cefalosporinas de segunda y de cuarta generación puedan haber incidido en la prevalencia de las resistencias a las C3G en *E. coli*.

En consonancia con esta idea al mismo tiempo que estas medidas regulatorias están siendo aplicadas existen otras medidas de diversa índole en virtud de los diferentes programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) a diferentes niveles con la vista puesta en atajar de forma eficiente y coordinada el problema que supone la existencia de resistencia a los antimicrobianos. Estas medidas pueden ser una prescripción responsable por parte de los responsables sanitarios o nuevos hallazgos relevantes descubiertos acerca de una mejor utilización de los antibióticos.

Desafortunadamente este estudio, y probablemente ningún estudio, es capaz de aislar todas y cada una de las hipotéticas medidas y su contribución relativa en la

prevalencia de las resistencias bacterianas y existe una importante batería de medidas para lograr su reducción.

Sin embargo, y tal como se defendió con anterioridad creemos que no es suficiente con tomar estas medidas, sino que es de una importancia vital evaluar la eficacia de las diferentes estrategias tomadas para combatir este complejo problema multidisciplinar.

2.6 FORTALEZA DE LOS PROCEDIMIENTOS DE ARBITRAJE

Una vez matizado esto no podemos sino destacar la enorme fuerza de los arbitrajes como medidas regulatorias. Estos son por su naturaleza legal mucho más vinculantes que recomendaciones o avisos provenientes de organismos internacionales expertos en la materia. Los arbitrajes de familias de antibióticos son los mecanismos legislativos vinculantes establecidos que obligan a los titulares de las autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano y de uso veterinario a modificar las condiciones de la autorización de comercialización. En el caso de las C3G 276 medicamentos veterinarios autorizados en 26 países de la Unión Europea se encontraban en el ámbito del arbitraje Artículo 35, conteniendo 224 de los mismos las C3G (ceftiofur) o de cuarta generación (cefquinoma) como sustancias activas. Si a los medicamentos de uso veterinario le añadimos los medicamentos de uso humano obtenemos una suma de 378 medicamentos recogidos en arbitrajes que afectan a los términos de comercialización de las C3G. Los 276 medicamentos de uso veterinario conteniendo C3G contenidos en el arbitraje se elevan a 669 si consideramos además de este grupo las cefalosporinas de segunda y de cuarta generación.

En el caso de las fluoroquinolonas los arbitrajes han modificado un total de 71 autorizaciones de ciprofloxacinas en Europa en humana, 144 autorizaciones de norfloxacina, 696 fluoroquinolonas y quinolonas de uso veterinario para incluir advertencias de uso prudente y finalmente 716 autorizaciones de enrofloxacin de uso veterinario, tanto en solución oral como en solución inyectable. Finalmente, para el caso de los carbapenemas se han modificado un total de 33 autorizaciones de imipenem y 67 para meropenem.

Además de este elevado número de autorizaciones de medicamentos de uso veterinario para C3G y para fluoroquinolonas ya hemos visto anteriormente la importancia que en el consumo de estas familias de medicamentos tiene la medicina veterinaria (Tabla 8)

Estos hechos dan peso al argumento de que a la hora de cuantificar el impacto legislativo en los niveles de resistencia debe ser estudiado de forma conjunta considerando la familia de antibióticos afectada tanto en medicina humana como veterinaria. Por el contrario, no sería acertado estudiar la relación entre arbitrajes en medicina humana o veterinaria y los niveles de resistencia en cualquiera de las especies de forma aislada y sin una consideración conjunta. Finalmente, y concluyendo esta argumentación estos datos ponen de manifiesto el amplio alcance de la legislación veterinaria europea optimizando el uso de los antibióticos y su decisiva contribución en la lucha frente a la resistencia a los antibióticos en microorganismos patógenos para el ser humano.

Estos datos persiguen ilustrar el enorme alcance de los procedimientos de arbitraje para optimizar las condiciones de autorización de los medicamentos que ya están en el mercado, destacando el gran número de medicamentos y la totalidad de Estados Miembros recogidos en estos y el hecho fundamental de que ningún medicamento que este siendo comercializado y que contenga el principio activo que está siendo revisado en profundidad en estos procedimiento puede escapar al dictamen de este arbitraje sin estar en desacuerdo con el ordenamiento jurídico de la Unión Europea, con las consecuencias que de ello derivan.

3 EARS-NET. DESCRIPCIÓN DE LAS POSIBLES FUENTES DE SESGO Y CÓMO SE HAN SOLVENTADO. FORTALEZAS DE EARS-NET.

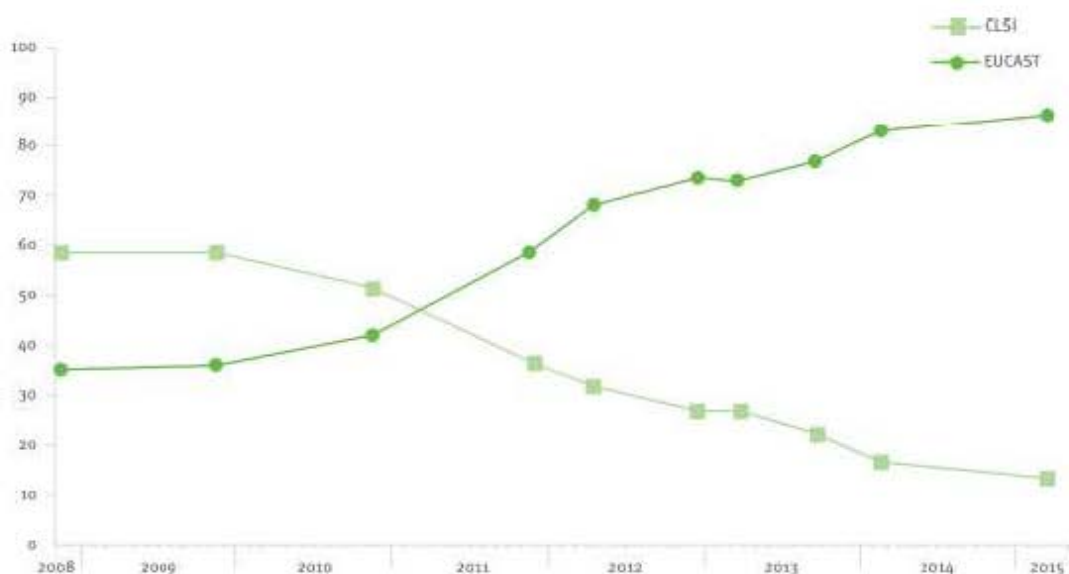
Una vez aclarado porque el autor está tan interesado en los procedimientos de arbitraje es el momento adecuado para exponer las razones por las que EARS-Net ha sido la base de datos elegida para poder determinar su relación con la evolución de los niveles de resistencia. El autor es consciente del consejo de EARS-Net de considerar todos datos con precaución teniendo en cuenta el origen de los mismos y las potenciales fuentes de sesgo que pueden observarse. La primera hace referencia a los tejidos tomados para determinar su sensibilidad antibiótica. Todas las muestras provienen de sangre y de líquido cefalorraquídeo (de pacientes que han sido diagnosticados de una infección y en los que se ha aislado en pureza e identificado el microorganismo responsable de la infección). Así pues, ni otros sistemas o aparatos del organismo que son habitualmente afectados en cuadros clínicos relacionados con la diseminación de los microorganismos estudiados en caso de infección como son el aparato digestivo, respiratorio, urinario, piel o articulaciones ni fluidos comúnmente analizados para detectar presencia de infección como orina o aspirados traqueales han sido considerados en este estudio. Los microorganismos que han sido elegidos para determinar su sensibilidad bacteriana son *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Otro punto que debe mencionarse es que las muestras han sido obtenidas de hospitales con diferente grado de especialización, desde centros de atención primaria o diferentes especialidades médicas a unidades de cuidados intensivos. Esto puede tener influencia en la duración y evolución de los cuadros clínicos de los mismos y en el rango de antibióticos al que los pacientes pueden haber sido expuestos. También se admite que las muestras recogidas en uno o varios hospitales de un país podrían no ser representativas del país entero. Uno de los puntos con mayor controversia a la hora de analizar y de poder extraer conclusiones de los datos es el hecho de que los puntos de corte clínicos empleados para determinar las sensibilidades bacterianas a los antibióticos varía a lo largo de los diferentes países de la Unión Europea que participan en este proyecto, e incluso entro los laboratorios de análisis u hospitales dentro de un

mismo país. Consecuentemente, la interpretación de las pruebas de sensibilidad a antimicrobianos podría variar en estos países u hospitales, al menos para aquellos mecanismos de resistencia que produzcan concentraciones mínimas inhibitorias cercanas a los puntos de corte. Además, el empleo de los puntos de corte microbiológicos puede variar a lo largo del tiempo cuando los protocolos son modificados y actualizados. La mayoría de los países durante este periodo de tiempo de funcionamiento del proyecto EARS-Net han migrado desde el empleo de puntos de corte basados en las directrices marcadas por el CLSI o por directrices nacionales propias de cada país a un empleo generalizado de los puntos de corte establecidos por EUCAST y armonizados a nivel europeo. De acuerdo con Michael Hombach *et al.* las modificaciones introducidas en las directrices de CLSI o el empleo de las directrices establecidas en esta materia por EUCAST tendría como resultado la consideración de que un mayor número de aislados sometidos a examen serían clasificados como no susceptibles (intermedios o resistentes) a cefalosporinas y a carbapenemas y que por tanto puede anticiparse una mayor resistencia en aquellas cepas de bacterias Gram negativas que hayan sido testeadas, pues muchas definiciones de multirresistencia bacteriana están basadas en la no susceptibilidad a diferentes familias de antibióticos.⁸⁵ Esta presunción es, no obstante, matizada por el autor, quien admite que se desconoce el grado exacto en el que las modificaciones de los puntos de corte de sensibilidad bacteriana habrían tenido influencia en la prevalencia de las resistencias en cepas multirresistentes. Nuestro punto de vista acerca de este punto es que la migración hacia el empleo generalizado de los puntos de corte de EUCAST en ningún caso estaría enmascarando niveles de resistencia más altos sino que más bien podría tener cierta influencia en la obtención de un mayor número de cepas resistentes al considerar como resistentes valores que con escalas de puntos de corte anteriores se considerarían como intermedios y no como resistentes, especialmente en los primeros años de su implantación donde se podría observar un ligero crecimiento de las resistencias que en realidad pueda deberse a una mayor sensibilidad de la prueba diagnóstica para su detección. Sin embargo, y coincidiendo con Michael Hombach *et al* esta proporción no resulta ciertamente plausible y queda fuera del ámbito de este estudio. En relación a la implantación de las guías EUCAST para la detección de las muestras resistentes destacar que a finales del año 2015 ya se había adoptado en un 61,2% de los laboratorios participantes los puntos de corte

conforme a los criterios de EUCAST, dando una idea de su amplia extensión y de que son los puntos de corte armonizados hacia los que convergen los centros participantes.

Para completar esta información se presenta en esta gráfica el porcentaje que sobre el total de laboratorios de toda Europa sometidos a procedimientos de aseguramiento de calidad emplea directrices CLSI o EUCAST desde 2008 hasta el último dato disponible.

Figura 45. % de laboratorios de toda Europa sometidos a procedimientos de aseguramiento de calidad que emplean directrices CLSI o EUCAST



Llegados a este punto y una vez se han puesto sobre la mesa aquellos aspectos relacionados con los datos de EARS-Net que son admitidos por sus propios informes como potenciales fuentes de algún tipo de sesgo (tipo de muestra obtenido, análisis realizado, lugar de obtención de la muestra y puntos de corte empleados para juzgar las resistencias bacterianas) y se ha expuesto razonadamente como pueden afrontarse estos aspectos en la interpretación de los resultados obtenidos y superarse los mismos es el momento oportuno de enumerar las principales virtudes que proporcionan a EARS-Net su singular fortaleza.

EARS-Net constituye el sistema de vigilancia de las resistencias antimicrobianas de financiación pública más importante de toda la Unión Europea. Los datos obtenidos como parte del proyecto EARS-Net fueron recogidos en todos los 28 países de la Unión Europea y en los dos de la EEA. Esta amplísima distribución en todos los países europeos y el hecho de que el número de países, centros y sobre todo muestras tomadas en los centros participantes pone de manifiesto el enorme alcance de este proyecto y evidencia la posibilidad real de extraer conclusiones de las tasas de resistencia en los países y de su evolución en el tiempo y por tanto de la Unión Europea en su conjunto. Desde su creación se ha llevado a cabo un gran esfuerzo para alcanzar una armonización efectiva de los métodos de diagnóstico empleados en los hospitales y en los laboratorios de los países participantes. Además, existe una continua evaluación de la calidad por personal debidamente formado y externo al centro como un elemento de vigilancia que persigue mantener y desarrollar la capacidad del laboratorio participante para determinar de forma correcta la sensibilidad antimicrobiana de los aislados bacterianos obtenidos, salvaguardando así la comparabilidad de los resultados enviados por los diferentes centros.

Por lo tanto, parece un enfoque razonable estudiar los efectos de aquellas instrucciones de optimización y restricción de la más alta jerarquía normativa (Decisiones de la UE sobre arbitrajes) del uso de las C3G, fluoroquinolonas y carbapenemas con el sistema de vigilancia de resistencias antimicrobianas con una mayor implantación (Base de datos EARS-Net dentro del ECDC).

Como ya hemos comentado anteriormente ya que es esperable que estos cambios legislativos pudieran tener un hipotético efecto progresivo a medio plazo en las resistencias bacterianas es de gran valor contar con una base de datos correctamente implantada con una serie histórica de resultados amplia y con perspectivas de continuidad en el futuro, con una estrategia de incremento del número de muestras sometidas a análisis, de monitorización de la calidad de los resultados obtenidos y de armonización en la interpretación de los resultados de forma que permita comparar y estudiar en conjunto los resultados obtenidos a nivel europeo.

4. VALOR AÑADIDO DEL ANÁLISIS ECONOMETRICO FRENTE A OTRAS PRUEBAS DE ESTADÍSTICA EN EL ESTUDIO DE LA EVOLUCIÓN DE LAS RESISTENCIAS.

A esta metodología se ha llegado tras un escrutinio de diferentes pruebas estadísticas existentes, incluyendo no solo tests habitualmente empleados en estadística analítica, sino también otras opciones de análisis de datos. Es la opinión del autor que en el caso de las resistencias antimicrobianas y dada la multitud de medidas tomadas a muy diferentes niveles para combatir las es esencial centrarnos en analizar sobre una base de datos robusta cual ha sido la evolución de las resistencias, para una vez modelada con modelos relativamente sencillos en comparación a otros modelos econométricos habitualmente empleados en otros ámbitos, pero robustos y estadísticamente contrastados, buscar cambios y modelarlos con intervenciones.

En referencia al análisis de las series temporales y al hecho de decantarnos por su utilización y descartar el empleo las pruebas de análisis de la varianza de un factor de medidas repetidas expuestas en el apartado de resultados se exponen a continuación. Se trata de razones relacionadas con el objetivo de la prueba estadística y con características de los datos con los que trabajamos. En primer lugar, el ANOVA de un factor de medidas repetidas posibilita conocer si ha habido cambios significativos a lo largo del tiempo y posteriormente en una prueba de contraste conocer si habido un salto juzgado como significativo entre dos años consecutivos. También se podía haber diseñado un ANOVA de un factor de medidas repetidas no solo comparando años consecutivos sino también con respecto a un año de referencia. En cualquier caso, el único resultado que obtenemos de la prueba es si las diferencias en la serie son significativas con respecto a un test estadístico (F de Fischer) y a través de las pruebas de contraste si las diferencias entre los diferentes años también lo son. No nos permite modelar la serie histórica, ni conocer si ha habido cambios de tendencia, el signo y la magnitud de los mismos. La segunda razón que condiciona en nuestro estudio el empleo del ANOVA es que al tener que emplear una media ponderada con factores de ponderación muy diferentes (derivados de las diferencias entre los

diferentes países de la UE en cuanto a la dimensión de su capacidad de atención sanitaria) existe una alta dispersión, que limita y condiciona conocer la variación de la media de resistencias en los países de la UE en los años de estudio. La variabilidad no se pudo evitar y es fiel reflejo de la diversidad de los países europeos en cuanto a población, superficie, sistema sanitario, pacientes atendidos o número de infecciones hospitalarias o de tratamientos antibióticos. Para cualquiera de estos datos se obtendrían datos absolutos proporcionales a cada país y que tendrían que ser ponderados para poder extraer conclusiones a nivel europeo.

En este escenario de alta dispersión de los datos el poder trabajar con una metodología fiable y contrastada que trabaje directamente con las medias de resistencias sin tener que considerar la variabilidad sin que con ello quede en entredicho la validez de los resultados obtenidos aporta argumentos de peso para la metodología Box Jenkins sea la técnica de elección. En el análisis de series temporales habituales (consumo eléctrico, climatología, índices bursátiles) se parte del dato que posee la variación temporal una vez obtenido, sin considerar la formación del mismo. Una vez obtenida la serie esta es estudiada según la metodología Box-Jenkins. Otro aspecto llamativo de este análisis es que trabaje con un nivel de significación o alfa de 0,1 en vez de los habituales 0,05.

5 ¿QUÉ APORTA ESTA TESIS DOCTORAL?

5.1 Primer modelo econométrico de estudio de evolución de las resistencias hospitalarias basado en datos de EARS-Net que se podrá emplear en el presente y el futuro para evaluar la eficacia de las medidas para frenar el incremento de las resistencias.

Se ha configurado y presenta en esta Tesis Doctoral un modelo econométrico sencillo basado en los datos de EARS-Net que permita determinar la evolución europea de las resistencias bacterianas haciendo hincapié en la existencia de los posibles cambios de tendencia obteniéndose así resultados que permitan discutir con rigor y profundidad el alcance que los programas de optimización del uso de antimicrobianos y la legislación basada en los arbitrajes de las diferentes clases de antibióticos haya podido tener. Dicho modelo estaría basado en las siguientes pruebas estadísticas:

- creación de una serie histórica de prevalencia europea de la resistencia de un determinado microorganismo a un determinado antibiótico a través de la media ponderada de la prevalencia de cada país con la población del mismo y el intervalo de confianza, trabajando con la más amplia cobertura de población y de número de países posible;
- un análisis estadístico de los posibles cambios de tendencia que hayan podido existir en las resistencias europeas observadas a través de un análisis de medias móviles (SARIMA) basado en la metodología Box-Jenkins haciendo especial hincapié en los años a partir de los cuales empezaron a aplicarse procedimientos de arbitraje. Este modelo de análisis permitirá determinar la evolución de las resistencias en los últimos años en el continente europeo y dilucidar si se ha producido algún cambio en la tendencia observada de las resistencias bacterianas.

- Un estudio razonado de las diferentes medidas tomadas, su alcance, su entrada en vigor y su relación con la tendencia de las prevalencias de las resistencias en la UE.

Hasta donde llega nuestro conocimiento se trataría de la primera vez que la evolución de la resistencia a antibióticos europea es sometida a un riguroso análisis econométrico que persigue dilucidar si ha habido cambios significativos en su evolución y que permiten dar pie a una discusión razonada acerca de la contribución que la legislación europea restringiendo y optimizando el uso de los antibióticos haya tenido en la tendencia seguida por las resistencias.

5.2 Primeros resultados obtenidos en función de los datos disponibles hasta la fecha.

En la última década todas las discusiones acerca de las resistencias antibióticas en Europa han estado plagadas de resultados mostrando incrementos sin fin. Sin embargo, basándonos en este modelo y en los datos de este estudio, la vigencia de todas las medidas regulatorias tomadas en la familia de antibióticos coincide en el tiempo con cambios de tendencia estadísticamente demostrados que han ralentizado la tendencia creciente o incluso han llegado a revertirla para las series de:

- resistencias a C3G en *E. coli*
- resistencias a C3G en *K. pneumoniae*
- resistencias a fluoroquinolonas en *E. coli*
- resistencias a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae*
- resistencias a carbapenemas en *K. pneumoniae*

Asimismo, la serie de resistencias a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* muestra una tendencia descendente desde 2008 hasta la actualidad.

Al menos cinco años más serán necesarios para poder extraer más conclusiones en relación a la prevalencia de las resistencias antibióticas una vez las medidas de optimización del uso de antibióticos estén plenamente vigentes.

Como consecuencia del imparable escrutinio científico el uso de los antibióticos se ha optimizado con dosificaciones mejoradas, inclusión de contraindicaciones en aquellos casos en los ensayos clínicos no mostraban resultados lo suficientemente satisfactorios y restricción de su uso a aquellos casos en los cuales los antibióticos de primera elección no hubieran resultado eficaces. Se espera que la inclusión de estas medidas de obligado cumplimiento en las condiciones de autorización de estas familias de medicamentos contribuyan a impedir el incremento de los ya preocupantes niveles de resistencia a medio y largo plazo y se presenta por tanto este modelo para medir los niveles de resistencia a nivel europeo, para determinar la naturaleza de su evolución y dilucidar posibles cambios de tendencia que permitan clarificar la eficacia de las medidas de optimización del uso de antimicrobianos en su conjunto.

Concluyendo, en esta tesis doctoral se ha propuesto un enfoque novedoso a la hora de analizar los datos que sobre resistencia antimicrobiana ofrecen las bases de datos más relevantes de la UE, tanto pasados como futuros, con unos objetivos claros y plenamente justificados, en base a una metodología robusta y ampliamente utilizada en otros sectores (media ponderada por año y metodología Box-Jenkins); obteniéndose unos resultados ciertamente relevantes que han sido capaces de demostrar cambios de tendencia ralentizando e incluso revertiendo la prevalencia de las resistencias a los antibióticos reservados a condiciones de riesgo o incluso de último recurso en tres de los cuatro los principales agentes causantes de infecciones hospitalarias en España y en Europa.

conclusiones

CONCLUSIONES

Las conclusiones de esta Tesis Doctoral se enumeran a continuación:

1. El empleo por primera vez del modelo econométrico metodología Box Jenkins de análisis de series temporales en el estudio de la evolución de las medias de prevalencia de resistencias antimicrobianas en la UE ha permitido evidenciar cambios de tendencia, escalones o pulsos en la evolución de las resistencias antibióticas en la UE.
2. Las ralentizaciones y reversiones de tendencias crecientes demostradas constituyen hitos de especial relevancia en la lucha contra la resistencia antimicrobiana en Europa.
3. Se ha demostrado a través de un modelo econométrico SARIMA que se ha producido un cambio de tendencia en la resistencia de *E. coli* a C3G y de *K. pneumoniae* a fluoroquinolonas en la UE consistiendo en una ralentización de la tendencia creciente.
4. Se ha demostrado a través de un modelo econométrico SARIMA que se ha producido un cambio de tendencia en la resistencia en la UE de *E. coli* a fluoroquinolonas, de *K. pneumoniae* a C3G y de *K. pneumoniae* a carbapenemas, consistiendo en una inversión de la tendencia creciente en decreciente.
5. Para estas cinco series existe asociación temporal entre la vigencia de las Decisiones de la Unión Europea implementando medidas optimizando y restringiendo el uso de familias de antibióticos clave para el tratamiento de enfermedades humanas y animales a través de los procedimientos de arbitraje y las ralentizaciones y reversiones observadas en la tendencia creciente mostrada por las resistencias antibióticas.

CONCLUSIONS

The conclusions of this Doctoral Thesis are as follow:

1. To the best of my knowledge, this is the first time that the econometric model Box Jenkins methodology for analysis of temporal series is used for characterising EU prevalence of antimicrobial resistance, proving tendency changes, steps or peaks in antimicrobial resistance in EU.
2. These brakes and reversions in the EU antimicrobial resistance prevalence already proved constitute noteworthy milestones in antimicrobial resistance tackling in Europe.
3. It has been proved through a SARIMA econometric model a modification in the growing tendency of *E. coli* resistance to third generation cephalosporins and *K. pneumoniae* resistance to fluoroquinolones in the EU, consisting in a slowdown of increasing tendency towards a much softer slope.
4. It has been proved through a SARIMA econometric model a modification in the growing tendency of *E. coli* resistance to fluoroquinolones, *K. pneumoniae* resistance to third generation cephalosporins and *K. pneumoniae* resistance to carbapenemems in the EU, consisting in a reversion of increasing tendency towards a descending slope.
5. For these five series there is a temporal association between enforcement of EU Decisions implementing measures optimising and restricting antibiotic use of classes of antibiotics key for treatment of diseases in human and animals throughout referral procedures and EU antimicrobial resistance increasing prevalence brakes and reversions proved.

bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

1. Abuqaddom AI, Darwish RM, Muti H. The effects of some formulation factors used in ophthalmic preparations on thiomersal activity against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *J Appl Microbiol*. 2003. 95(2):250-5. .
2. Adams-Haduch JM, Potoski BA, Sidjabat HE, Paterson DL, Doi Y. Activity of Temocillin against KPC-Producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Mar 30. .
3. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jan. 50 (1):43-8. .
4. Al-Rabea AA, Burwen DR, Eldeen MA, et al. *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in neonates in a hospital in the Kingdom of Saudi Arabia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1998 Sep. 19(9):674-9. .
5. Anderson MJ, Janoff EN. *Klebsiella* endocarditis: report of two cases and review. *Clin Infect Dis*. 1998 Feb. 26(2):468-74.
6. *Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century*. Richard J Fair and Yitzhak To. *Perspectives in Medicinal Chemistry*. 2014; 6: 25–64.
7. Batard E, Ollivier F, Boutoille D, Hardouin JB, Montassier E, Caillon J, et al. Relationship between hospital antibiotic use and quinolone resistance in *Escherichia coli*. *Int J Infect Dis*. 2012 Nov 22.
8. Bitsori M, Maraki S, Koukouraki S, Galanakis E. *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infection in children: risk factors and outcomes. *J Urol*. 2012 Jan. 187(1):260-4. .
9. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2005 Jul 15. 41(2):149-58. .
10. Bodey GP, Elting LS, Rodriguez S, Hernandez M. *Klebsiella bacteremia*. A 10-year review in a cancer institution. *Cancer*. 1989 Dec 1. 64(11):2368-76.
11. Branger J, Florquin S, Knapp S. LPS-binding protein-deficient mice have an impaired defense against Gram-negative but not Gram-positive pneumonia. *Int Immunol*. 2004 Nov. 16(11):1605-11.
12. Buchholz U, Bernard H, Werber D, Böhmer MM, Remschmidt C, Wilking H, et al. German outbreak of *Escherichia coli* O104:H4 associated with sprouts. *N Engl J Med*. 2011 Nov 10. 365(19):1763-70.
13. Camins BC, Marschall J, De Vader SR, Maker DE, Hoffman MW, Fraser VJ. The clinical impact of fluoroquinolone resistance in patients with *E. coli* bacteremia. *J Hosp Med*. 2011 Jul. 6(6):344-9.

14. Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Sep. 47(9):2756-64. .
15. Chan YR, Liu JS, Pociask DA, Zheng M, Mietzner TA, Berger T, et al. Lipocalin 2 is required for pulmonary host defense against *Klebsiella* infection. *J Immunol.* 2009 Apr 15. 182(8):4947-56. .
16. Commission Staff Working Document: Progress report on the Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Brussels, 11.03.2015. SWD(2015) 59 final.
http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/docs/2015_amr_progress_report_en.pdf
17. Communication from the Commission – Guideline on the details of the various categories of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products.
http://ec.europa.eu/health/files/betterreg/pharmacos/classification_guideline_adopied.pdf
18. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council. Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance. Brussels, 15.11.2011./COM/2011/0748 final*/.
<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:52011DC0748&from=EN>
19. Conclusions on innovative incentives for effective antibiotics (1/12/2009). Council of Europe. 2980th Employment, Social Policy, Health and Consumer Affairs Council meeting. Brussels, 1.12.2009.
http://www.consilium.europa.eu/uedocs/cms_data/docs/pressdata/en/lsa/111608.pdf
20. Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV Jr. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest.* 1996 Apr. 109(4):1019-29. .
21. Cunha BA. Quinolones: Clinical aspects. *Antib Clinician.* 1998. 2:129-35.
22. Cunha BA. Multidrug resistant (MDR) *Klebsiella*, *Acinetobacter*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics for Clinicians.* 2006. 10:354-355.
23. Cunha BA. New uses for older antibiotics: nitrofurantoin, amikacin, colistin, polymyxin B, doxycycline, and minocycline revisited. *Med Clin North Am.* 2006 Nov. 90(6):1089-107. .
24. Cunha BA. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapy. *Semin Respir Infect.* 2002. 17:231-239. .
25. Cunha BA. Ventilator associated pneumonia: monotherapy is optimal if chosen wisely. *Crit Care.* 2006. 10(2):141. .
26. D. Peña. Analisis de Series Temporales. Alianza Editorial, Madrid, 2005.
27. Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council of 24 September 1998 and Regulation (EC) no 851/2004 of the European Parliament and of the Council of 21 April 2004 establishing a European Centre for Disease Prevention and Control
28. Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products (Official Journal L 311, 28/11/2001 p. 1 - 66), as amended.
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-5/index_en.htm

29. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, as amended.
http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm
30. Dissemination of cephalosporin resistance genes between *Escherichia coli* strains from farm animals and humans by specific plasmid lineages. de Been M, Lanza VF, de Toro M, Scharringa J, Dohmen W, Du Y, Hu J, Lei Y, Li N, Tooming-Klunderud A, Heederik DJ, Fluit AC, Bonten MJ, Willems RJ, de la Cruz F, van Schaik W.
31. Doi Y, Park YS, Rivera JI, Adams-Haduch JM, Hingwe A, Sordillo EM, et al. Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2013 Mar. 56(5):641-8.
32. Donnenberg MS, Kaper JB. Enteropathogenic *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 1992 Oct. 60(10):3953-61.
33. Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JD. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *J Clin Microbiol*. 2012 Dec. 50(12):3877-80.
34. DuPont HL. Travellers' diarrhoea: contemporary approaches to therapy and prevention. *Drugs*. 2006. 66(3):303-14.
35. E.J. Hannan and M. Deistler. The Statistical Theory of Linear Systems. John Wiley, 1988.
36. ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), EFSA (European Food Safety Authority) and EMA (European Medicines Agency). ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food producing animals. Stockholm/Parma/London: ECDC/EFSA/EMA, 2015. EFSA Journal 2015;13(1):4006, 114 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.4006
37. ECDC Annual epidemiological report. Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections 2014.
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf>
38. Edelstein MV, Skleenova EN, Shevchenko OV, D'souza JW, Tapalski DV, Azizov IS, et al. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jul 8. .
39. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 1. December 2013.
40. Einstein BI. Enterobacteriaceae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin E, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Vol 2. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000.: 2294-310.
41. Eisenstein BI, Jones GW. The spectrum of infections and pathogenic mechanisms of *Escherichia coli*. *Adv Intern Med*. 1988. 33:231-52.

42. El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>
43. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015.
44. European Commission Decision on referral EMEA/H/A-29/750 regarding Ciprofloxacin Nycomed® and associated names
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho4122.htm>
45. European Commission Decision on referral EMEA/H/A-29/756 regarding Ciprofloxacin Kabi® and associated names
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho3722.htm>
46. European Commission Decision on referral EMEA/H/A-29/765 regarding Ciprofloxacin Hikma® and associated names
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho4123.htm>
47. European Commission Decision on referral EMEA/H/A-30/1003 regarding Meronem®
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho13701.htm>
48. European Commission Decision on referral EMEA/H/A-30/1187 regarding Tienam®
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho18721.htm>
49. European Commission Decision on referral EMEA/H/A-30/887 regarding Ciprofloxacin Bayer and associated names
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho9846.htm>
50. European Commission Decision on referral EMEA/H/A-31/914 regarding Norfloxacin
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho10681.htm>
51. European Commission Decision on referral EMEA/V/A/89 regarding Enrofloxacin to be administered via the drinking water to chickens and/or turkeys
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/vo25077.htm>
52. European Commission Decision on referral EMEA/V/A/91 regarding Baytril® injectable
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/vo24243.htm>
53. European Commission Decision on referral EMEA/V/A/97 regarding Baytril® injectable
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/vo24243.htm>
54. European Commission Decision on referral EMEA/V/A-34/67 regarding Bayer 10% Oral Solution Enrofloxacin
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/vo24243.htm>
55. European Commission Decision on referral EMEA/V/A-35/49 regarding Quinolones and Fluoroquinolones
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/vo16181.htm>
56. European Commission Decision on referral EMEA/V/A-35/79 regarding HIPRALONA ENRO-S® and its generics
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/vo23802.htm>

57. European Commission Decision on referral EMEA/H/A-30/001006 regarding Fortum® and associated names.
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho18101.htm>
58. European Commission Decision on referral EMEA/H/A-30/1157 regarding Zinnat® and associated names.
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho24101.htm>
59. European Commission Decision on referral EMEA/H/A-30/1157 regarding Rocephin® and associated names.
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho25150.htm>
60. European Commission Decision on referral EMEA/H/A-30/1158 regarding Zinacef® and associated names.
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho24221.htm>
61. European Commission Decision on referral EMEA/V/A/070 regarding Veterinary Medicinal Products containing systemically administered 3rd and 4th generation cephalosporins intended for use in food producing species.
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/vo22101.htm>
62. European Commission Decisions on Referral procedures.
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm
63. European Parliament resolution of 12 May 2011 on antibiotic resistance. Strasbourg, 12.05.2011.
<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+TA+P7-TA-2011-0238+0+DOC+XML+V0//EN>
64. Farmer JJ. Enterobacteriaceae: Introduction and identification. In: Murray PR, Baron, EJ, Pfaller MA, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1999:. 438-47.
65. Fevre C, Passet V, Deletoile A, Barbe V, Frangeul L, Almeida AS, et al. PCR-based identification of *Klebsiella pneumoniae* subsp. rhinoscleromatis, the agent of rhinoscleroma. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 May. 5(5):e1052.
66. Fiorillo L, Zucker M, Sawyer D, Lin AN. The pseudomonas hot-foot syndrome. *N Engl J Med*. 2001 Aug 2. 345(5):335-8. .
67. Fisman DN, Kaye KM. Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics. *Infect Dis Clin North Am*. 2000 Jun. 14(2):475-87.
68. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, an der Heiden M, et al. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med*. 2011 Nov 10. 365(19):1771-80.
69. G.E.P. Box, G.M. Jenkins, and G.C. Reinsel. *Time Series Analysis: Forecasting and Control*. Prentice Hall, 1994.
70. Gamea AM, el-Tatawi FA. The effect of rifampicin on rhinoscleroma: an electron microscopic study. *J Laryngol Otol*. 1990 Oct. 104(10):772-7.

71. Garcia-Lechuz JM, Cuevas O, Castellares C, Perez-Fernandez C, Cercenado E, Bouza E. *Streptococcus pneumoniae* skin and soft tissue infections: characterization of causative strains and clinical illness. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007 Apr. 26(4):247-53. Epub. .
72. Gavin PJ, Suseno MT, Cook FV, Peterson LR, Thomson RB Jr. Left-sided endocarditis caused by *Pseudomonas aeruginosa*: successful treatment with meropenem and tobramycin. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003 Oct. 47(2):427-30. .
73. Giancola SE, Mahoney MV, Bias TE, Hirsch EB. Critical evaluation of ceftolozane-tazobactam for complicated urinary tract and intra-abdominal infections. *Ther Clin Risk Manag*. 2016 May 19. 12:787-97. .
74. Glandt M, Adachi JA, Mathewson JJ, Jiang ZD, DiCesare D, Ashley D. Enterotoxigenic *Escherichia coli* as a cause of traveler's diarrhea: clinical response to ciprofloxacin. *Clin Infect Dis*. 1999 Aug. 29(2):335-8.
75. Gold R. Bacterial meningitis--1982. *Am J Med*. 1983 Jul 28. 75(1B):98-101.
76. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011 Jul 1. 53(1):60-7. .
77. Hansing CE, Allen VD, Cherry JD. *Escherichia coli* endocarditis. A review of the literature and a case study. *Arch Intern Med*. 1967 Oct. 120(4):472-7.
78. Harrington SM, Dudley EG, Nataro JP. Pathogenesis of enterotoxigenic *Escherichia coli* infection. *FEMS Microbiol Lett*. 2006 Jan. 254(1):12-8.
79. Heal CF, Buettner PG, Cruickshank R, Graham D, Browning S, Pendergast J, et al. Does single application of topical chloramphenicol to high risk sutured wounds reduce incidence of wound infection after minor surgery? Prospective randomised placebo controlled double blind trial. *BMJ*. 2009 Jan 15. 338:a2812.
80. Hidalgo JA, Vinluan CM, Antony N. Ceftazidime/avibactam: a novel cephalosporin/non-beta-lactam beta-lactamase inhibitor for the treatment of complicated urinary tract infections and complicated intra-abdominal infections. *Drug Des Devel Ther*. 2016 Jul 26. 10:2379-86. .
81. Hirche TO, Gaut JP, Heinecke JW. Myeloperoxidase plays critical roles in killing *Klebsiella pneumoniae* and inactivating neutrophil elastase: effects on host defense. *J Immunol*. 2005 Feb 1. 174(3):1557-65.
82. Hoban DJ, Zhanel GG. Clinical implications of macrolide resistance in community-acquired respiratory tract infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006 Dec. 4(6):973-80. .
83. Hospital Epidemiology and Infection Control in Acute-Care Settings. Emily R. M. Sydnor and Trish M. Perl. *Clinical Microbiology Reviews*. 2011 Jan; 24(1): 141–173.
84. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Kollef MH. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest*. 2000 May. 117(5):1434-42. .
85. Influence of Clinical Breakpoint Changes from CLSI 2009 to EUCAST 2011. Antimicrobial Susceptibility Testing Guidelines on Multidrug Resistance Rates of Gram- Negative rods. Michael Hombach, Aline Wolfensberger, Stefan P. Kuster and Erik C. Böttger. *Journal of Clinical Microbiology* 2013 Jul; 51(7); 2385-2387.

86. Informe EPINE-EPPS 2016 de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene.
<http://hws.vhebron.net/epine/Global/EPINE-EPPS%202016%20Informe%20Global%20de%20Espafia%20Resumen.pdf>
87. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin Microbiol Rev.* 1991 Jan. 4(1):80-128.
88. Jonas M, Cunha BA. Bacteremic *Escherichia coli* pneumonia. *Arch Intern Med.* 1982 Nov. 142(12):2157-9.
89. Kappeli U, Hachler H, Giezendanner N, Beutin L, Stephan R. Human Infections with Non-O157 Shiga Toxin-producing *Escherichia coli*, Switzerland, 2000-2009. *Emerg Infect Dis.* 2011 Feb. 17(2):180-5.
90. Karlowsky JA, Denisuk AJ, Lagacé-Wiens PR, Adam HJ, Baxter MR, Hoban DJ, et al. In Vitro Activity of Fosfomycin against *Escherichia coli* Isolated from Patients with Urinary Tract Infections in Canada; CANWARD Surveillance Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Dec 9.
91. Karlowsky JA, Draghi DC, Jones ME, Thornsberry C, Friedland IR, et al. Surveillance for antimicrobial susceptibility among clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from hospitalized patients in the United States, 1998 to 2001. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 May. 47(5):1681-8.
92. Khimji PL, Miles AA. Microbial iron-chelators and their action on *Klebsiella* infections in the skin of guinea-pigs. *Br J Exp Pathol.* 1978 Apr. 59(2):137-47.
93. Klibanov OM, Raasch RH, Rublein JC. Single versus combined antibiotic therapy for gram-negative infections. *Ann Pharmacother.* 2004 Feb. 38(2):332-7.
94. Kobashi Y, Fujita K, Karino T, et al. [Clinical analysis of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in a community hospital—comparison of elderly and non-elderly patients]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2000 Jan. 74(1):43-50.
95. Kobashi Y, Ohba H, Yoneyama H, et al. [Clinical analysis of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalization classified by age group]. *Kansenshogaku Zasshi.* 2001 Mar. 75(3):193-200.
96. Korvick JA, Bryan CS, Farber B, et al. Prospective observational study of *Klebsiella* bacteremia in 230 patients: outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992 Dec. 36(12):2639-44.
97. Koutkia P, Mylonakis E, Flanigan T. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7—an emerging pathogen. *Am Fam Physician.* 1997 Sep 1. 56(3):853-6, 859-61.
98. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/>
99. Lepelletier D, Caroff N, Reynaud A, Richet H. *Escherichia coli*: epidemiology and analysis of risk factors for infections caused by resistant strains. *Clin Infect Dis.* 1999 Sep. 29(3):548-52.

100. Liam CK, Lim KH, Wong CM. Community-acquired pneumonia in patients requiring hospitalization. *Respirology*. 2001 Sep. 6(3):259-64.
101. Livermore DM. Fourteen years in resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Apr. 39(4):283-94. .
102. Mandell. Enterobacteriaceae. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier; 2009.
103. McGannon CM, Fuller CA, Weiss AA. Different classes of antibiotics differentially influence shiga toxin production. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Sep. 54(9):3790-8.
104. *Mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas*. R. Taléns-Visconti, T.M. Garrigues y E. Cantón
105. Melzer M, Petersen I. Mortality following bacteraemic infection caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *E. coli* compared to non-ESBL producing *E. coli*. *J Infect*. 2007 Sep. 55(3):254-9.
106. Mentec H, Vallois JM, Bure A, et al. Piperacillin, tazobactam, and gentamicin alone or combined in an endocarditis model of infection by a TEM-3-producing strain of *Klebsiella pneumoniae* or its susceptible variant. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Sep. 36(9):1883-9.
107. Merino S, Camprubi S, Alberti S, et al. Mechanisms of *Klebsiella pneumoniae* resistance to complement-mediated killing. *Infect Immun*. 1992 Jun. 60(6):2529-35.
108. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Apr. 49(4):1306-11. .
109. Miftode E, Dorneanu O, Leca D, Teodor A, Mihalache D, Filip O, et al. [Antimicrobial resistance profile of *E. coli* and *Klebsiella* spp. from urine in the Infectious Diseases Hospital Iasi]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2008 Apr-Jun. 113(2):478-82. .
110. Moore PP, McGowan GF, Sandhu SS, Allen PJ. *Klebsiella pneumoniae* liver abscess complicated by endogenous endophthalmitis: the importance of early diagnosis and intervention. *Med J Aust*. 2015 Oct 5. 203 (7):300-1.
111. Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, Schwaber MJ, Daikos GL, Cormican M, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. *Lancet Infect Dis*. 2013 Sep. 13(9):785-96. .
112. Muramatsu H, Horii T, Morita M, Hashimoto H, Kanno T, Maekawa M. Effect of basic amino acids on susceptibility to carbapenems in clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates. *Int J Med Microbiol*. 2003 Jun. 293(2-3):191-7. .
113. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Mar. 39(3):650-5.
114. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009 Apr. 9(4):228-36. .

115. Paterson DL, Trenholme GM. *Klebsiella* species. In: Yu VL, Merigan TC, Barriere SL, eds. Antimicrobial therapy and vaccines. *Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1999*: 239-48.
116. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs). *Clin Microbiol Infect*. 2000 Sep. 6(9):460-3.
117. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006. (1):CD003344.
118. Peter J. Brockwell and Richard A. Davis. Time Series: Theory and Methods. Springer-Verlag, New York, second edition, 1991.
119. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *Lancet Infect Dis*. 2008 Mar. 8(3):159-66.
120. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev*. 1998 Oct. 11(4):589-603.
121. Pollack M. *Pseudomonas Aeruginosa*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000. 2310-27.
122. Prabaker K, Lin MY, McNally M, Cherabuddi K, Ahmed S, Norris A. Transfer from high-acuity long-term care facilities is associated with carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a multihospital study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012 Dec. 33(12):1193-9.
123. Prince SE, Dominger KA, Cunha BA, Klein NC. *Klebsiella pneumoniae* pneumonia. *Heart Lung*. 1997 Sep-Oct. 26(5):413-7.
124. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. Jesús Rodríguez-Baño, José Ramón Paño-Pardo, Luis Álvarez-Rocha, Ángel Asensio, Esther Calbo, Emilia Cercenado, José Miguel Cisneros, Javier Cobo, Olga Delgado, José Garnacho-Montero, Santiago Grau, Juan Pablo Horcajada, Ana Hornero, Javier Murillas-Angoiti, Antonio Oliver, Belén Padilla, Juan Pasquau, Miquel Pujol, Patricia Ruiz-Garbajosa, Rafael San Juan y Rafael Sierra. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30:22.e1-22.e23
125. Questions and answers on veterinary referral procedures. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000124.jsp&mid=WC0b01ac0580522957
126. Quittner AL, Modi AC, Wainwright C, Otto K, Kiriara J, Montgomery AB. Determination of the minimal clinically important difference scores for the Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised respiratory symptom scale in two populations of patients with cystic fibrosis and chronic *Pseudomonas aeruginosa* airway infection. *Chest*. 2009 Jun. 135(6):1610-8. .
127. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax*. 2010 Apr. 65(4):286-91. .

128. Referral procedures. European Medicines Agency.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp
129. Restuccia PA, Cunha BA. *Klebsiella*. *Infect Control*. 1984 Jul. 5(7):343-7. .
130. Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, Oermann CM, McCoy KS, Montgomery AB, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway pseudomonas in cystic fibrosis. *Chest*. 2009 May. 135(5):1223-32.
131. Revised Reflection Paper On The Use Of 3rd And 4th Generation Cephalosporins In Food Producing Animals In The European Union: Development Of Resistance And Impact On Human And Animal Health. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. European Medicines Agency.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004307.pdf
132. Rice L. Evolution and clinical importance of extended-spectrum beta-lactamases. *Chest*. 2001 Feb. 119(2 Suppl):391S-396S. .
133. Riser E, Noone P, Howard FM. Epidemiological study of *Klebsiella* infection in the special care baby unit of a London hospital. *J Clin Pathol*. 1980 Apr. 33(4):400-7. .
134. Sahly H, Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* infections in the immunocompromised host. *Adv Exp Med Biol*. 2000. 479:237-49.
135. Sahly H, Podschun R. Clinical, bacteriological, and serological aspects of *Klebsiella* infections and their spondyloarthropathic sequelae. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997 Jul. 4(4):393-9. .
136. Savatta D, Cunha BA. Acute pyelonephritis and its mimics: Xanthogranulomaotus pyelonephritis and malacoplakia. *Infect Dis Prac*. 1996. 20:86-8.
137. Schoni MH. Macrolide antibiotic therapy in patients with cystic fibrosis. *Swiss Med Wkly*. 2003 May 31. 133(21-22):297-301. .
138. Scientific Opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum β -lactamases and/or AmpC β -lactamases in food and food-producing animals.
<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/2322>
139. Sedor J, Mulholland SG. Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. *Urol Clin North Am*. 1999 Nov. 26(4):821-8. .
140. Segal-Maurer S, Mariano N, Qavi A, et al. Successful treatment of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* ventriculitis with intravenous meropenem and intraventricular polymyxin B: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1999 May. 28(5):1134-8. .
141. Shea KW, Cunha BA. *Escherichia coli* sternal osteomyelitis after open heart surgery. *Heart Lung*. 1995 Mar-Apr. 24(2):177-8.

142. Shorr AF. Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009 Apr. 37(4):1463-9. .
143. Sidjabat H, Nimmo GR, Walsh TR, Binotto E, Htin A, Hayashi Y, et al. Carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae* due to the New Delhi Metallo- β -lactamase. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb. 52(4):481-4. .
144. Tabacof J, Feher O, Katz A, et al. Strongyloides hyperinfection in two patients with lymphoma, purulent meningitis, and sepsis. *Cancer*. 1991 Oct 15. 68(8):1821-3.
145. Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe. World Health Organization (WHO). Regional Office for Europe.
http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/136454/e94889.pdf
146. Tan JS, File TM. Urinary tract infections in obstetrics and gynecology. *J Reprod Med*. 1990 Mar. 35(3 Suppl):339-42.
147. Tenner SM, Yadven MW, Kimmel PL. Acute pyelonephritis. Preventing complications through prompt diagnosis and proper therapy. *Postgrad Med*. 1992 Feb 1. 91(2):261-8.
148. Tice AD. Short-course therapy of acute cystitis: a brief review of therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother*. 1999 Mar. 43 Suppl A:85-93.
149. Toivanen P, Hansen DS, Mestre F. Somatic serogroups, capsular types, and species of fecal *Klebsiella* in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Microbiol*. 1999 Sep. 37(9):2808-12. .
150. Tu YC, Lu MC, Chiang MK, Huang SP, Peng HL, Chang HY, et al. Genetic requirements for *Klebsiella pneumoniae*-induced liver abscess in an oral infection model. *Infect Immun*. 2009 May 11. .
151. Urban AW, Craig WA. Daily dosage of aminoglycosides. *Curr Clin Top Infect Dis*. 1997. 17:236-55. .
152. Van Delden C. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: how should we treat them?. *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Nov. 30 Suppl 1:S71-5. .
153. van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis*. 2016 Jul 15. 63(2):234-41.
154. Veesenmeyer JL, Hauser AR, Lisboa T, Rello J. *Pseudomonas aeruginosa* virulence and therapy: evolving translational strategies. *Crit Care Med*. 2009 May. 37(5):1777-86.
155. Vonberg RP, Gastmeier P. Isolation of infectious cystic fibrosis patients: results of a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Apr. 26(4):401-9.
156. Walmsley RS, David DB, Allan RN, Kirkby GR. Bilateral endogenous *Escherichia coli* endophthalmitis: a devastating complication in an insulin-dependent diabetic. *Postgrad Med J*. 1996 Jun. 72(848):361-3.
157. Wang S, Kwok M, McNamara JK, Cunha BA. Colistin for multi-drug resistant (MDR) gram-negative bacillary infections. *Antibiotics for Clinicians*. 2007. 11:389-396.
158. Wanke CA. *Escherichia coli*. *J Diarrhoeal Dis Res*. 1988 Mar. 6(1):1-5.

159. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Apr. 17(4):299-303. .
160. Weinberger M, Cytron S, Servadio C, et al. Prostatic abscess in the antibiotic era. *Rev Infect Dis*. 1988 Mar-Apr. 10(2):239-49.
161. Weisenberg SA, Morgan DJ, Espinal-Witter R, Larone DH. Clinical outcomes of patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* after treatment with imipenem or meropenem. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 Apr 1. .
162. Westphal JF, Brogard JM. Biliary tract infections: a guide to drug treatment. *Drugs*. 1999 Jan. 57(1):81-91.
163. Whipp SC, Rasmussen MA, Cray WC Jr. Animals as a source of *Escherichia coli* pathogenic for human beings. *J Am Vet Med Assoc*. 1994 Apr 15. 204(8):1168-75
164. Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, Hota B, Weinstein RA, Hayden MK. Emergence and Rapid Regional Spread of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2011 Sep. 53(6):532-540. .
165. Zhanel GG, Chung P, Adam H, Zelenitsky S, Denisuik A, Schweizer F, et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Drugs*. 2014 Jan. 74 (1):31-51.
166. Zohar Y, Talmi YP, Strauss M, et al. Ozena revisited. *J Otolaryngol*. 1990 Oct. 19(5):345-9. .

anexo

MUESTRAS ANALIZADAS Y MUESTRAS RESISTENTES PARA CADA UNA DE LAS SERIES ANALIZADAS, POR PAÍS Y AÑO.

1. Resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli* desde 2006 a 2015 en la Unión Europea. Muestras resistentes (R) y total de muestras (N) analizadas en EARS-Net. Población de los estados miembros (EUROSTAT).

País	Año	Muestras resistentes (R)	Muestras totales (N)	% R/N	Población
Austria	2006	544	2.463	22,09	8.254.298
Bélgica	2006	301	1.554	19,37	10.511.382
Bulgaria	2006	50	191	26,18	7.629.371
Chipre	2006	31	89	34,83	744.013
República Checa	2006	498	2.144	23,23	10.223.577
Dinamarca	2006	157	2.370	6,62	5.427.459
Estonia	2006	13	198	6,57	1.350.700
Finlandia	2006	154	1.875	8,21	5.255.580
Francia	2006	916	6.627	13,82	63.229.635
Alemania	2006	248	847	29,28	82.437.995
Grecia	2006	181	1.250	14,48	11.004.716
Hungría	2006	285	1.071	26,61	10.076.581
Islandia	2006	14	121	11,57	299.891
Irlanda	2006	340	1.621	20,97	4.208.156
Italia	2006	229	852	26,88	58.064.214
Letonia	2006	6	60	10,00	2.227.874
Lituania	2006	21	171	12,28	3.289.835
Luxemburgo	2006	33	167	19,76	469.086
Malta	2006	30	94	31,91	404.999
Holanda	2006	318	2.838	11,21	16.334.210
Noruega	2006	72	1.479	4,87	4.640.219
Polonia	2006	42	206	20,39	38.157.055
Portugal	2006	357	1.290	27,67	10.511.988
Rumania	2006	16	39	41,03	21.257.016
Eslovenia	2006	109	717	15,20	2.003.358
España	2006	941	3.360	28,01	44.009.971
Reino Unido	2006	429	2.155	19,91	60.620.361
Austria	2007	650	2.531	25,68	8.282.984
Bélgica	2007	267	1.393	19,17	10.584.534
Bulgaria	2007	44	127	34,65	7.572.673
Chipre	2007	43	109	39,45	757.916
República Checa	2007	581	2.406	24,15	10.254.233
Dinamarca	2007	262	2.818	9,30	5.447.084
Estonia	2007	14	208	6,73	1.342.920
Finlandia	2007	151	1.949	7,75	5.276.955
Francia	2007	1.181	7.984	14,79	63.645.065
Alemania	2007	289	972	29,73	82.314.906

Grecia	2007	235	1.227	19,15	11.036.008
Hungria	2007	307	1.167	26,31	10.066.158
Islandia	2007	15	90	16,67	307.672
Irlanda	2007	371	1.741	21,31	4.340.118
Italia	2007	308	977	31,53	58.223.744
Letonia	2007	13	76	17,11	2.208.840
Lituania	2007	22	232	9,48	3.249.983
Luxemburgo	2007	59	275	21,45	476.187
Malta	2007	41	117	35,04	405.616
Holanda	2007	343	2.725	12,59	16.357.992
Noruega	2007	117	1.651	7,09	4.681.134
Polonia	2007	33	256	12,89	38.125.479
Portugal	2007	414	1.387	29,85	10.532.588
Rumania	2007	16	60	26,67	21.130.503
Eslovenia	2007	146	851	17,16	2.010.377
España	2007	1.114	3.659	30,45	44.784.666
Reino Unido	2007	383	2.140	17,90	61.073.279
Austria	2008	682	2.975	22,92	8.307.989
Bélgica	2008	223	1.324	16,84	10.666.866
Bulgaria	2008	46	146	31,51	7.518.002
Chipre	2008	54	119	45,38	776.333
República Checa	2008	712	2.736	26,02	10.343.422
Dinamarca	2008	307	3.018	10,17	5.475.791
Estonia	2008	17	252	6,75	1.338.440
Finlandia	2008	184	2.109	8,72	5.300.484
Francia	2008	1.175	7.485	15,70	64.007.193
Alemania	2008	377	1.610	23,42	82.217.837
Grecia	2008	324	1.446	22,41	11.060.937
Hungria	2008	273	1.045	26,12	10.045.401
Islandia	2008	7	115	6,09	315.459
Irlanda	2008	420	1.856	22,63	4.457.765
Italia	2008	341	907	37,60	58.652.875
Letonia	2008	13	90	14,44	2.191.810
Lituania	2008	42	304	13,82	3.212.605
Luxemburgo	2008	67	303	22,11	483.799
Malta	2008	43	128	33,59	407.832
Holanda	2008	322	2.237	14,39	16.405.399
Noruega	2008	131	1.786	7,33	4.737.171
Polonia	2008	17	84	20,24	38.115.641
Portugal	2008	451	1.577	28,60	10.553.339
Rumania	2008	14	52	26,92	20.635.460
Eslovenia	2008	148	874	16,93	2.010.269
España	2008	1.174	3.610	32,52	45.668.939
Reino Unido	2008	358	2.370	15,11	61.571.647

Austria	2009	536	2.616	20,49	8.335.003
Bélgica	2009	300	1.504	19,95	10.753.080
Bulgaria	2009	54	193	27,98	7.467.119
Chipre	2009	59	136	43,38	796.930
República Checa	2009	639	2.758	23,17	10.425.783
Dinamarca	2009	449	3.406	13,18	5.511.451
Estonia	2009	25	302	8,28	1.335.740
Finlandia	2009	204	2.223	9,18	5.326.314
Francia	2009	1.550	8.353	18,56	64.350.226
Alemania	2009	652	2.786	23,40	82.002.356
Grecia	2009	423	1.806	23,42	11.094.745
Hungría	2009	319	1.046	30,50	10.030.975
Islandia	2009	7	99	7,07	319.368
Irlanda	2009	435	2.005	21,70	4.521.322
Italia	2009	312	863	36,15	59.000.586
Letonia	2009	20	85	23,53	2.162.834
Lituania	2009	43	295	14,58	3.183.856
Luxemburgo	2009	77	301	25,58	493.500
Malta	2009	48	158	30,38	410.926
Holanda	2009	262	2.377	11,02	16.485.787
Noruega	2009	159	1.830	8,69	4.799.252
Polonia	2009	131	567	23,10	38.135.876
Portugal	2009	547	1.973	27,72	10.563.014
Rumania	2009	10	55	18,18	20.440.290
Eslovenia	2009	163	893	18,25	2.032.362
España	2009	1.200	3.810	31,50	46.239.273
Reino Unido	2009	745	4.130	18,04	62.042.343
Austria	2010	611	2.925	20,89	8.351.643
Bélgica	2010	384	1.782	21,55	10.839.905
Bulgaria	2010	50	151	33,11	7.421.766
Chipre	2010	59	138	42,75	819.140
República Checa	2010	564	2.481	22,73	10.462.088
Dinamarca	2010	435	3.166	13,74	5.534.738
Estonia	2010	22	263	8,37	1.333.290
Finlandia	2010	235	2.550	9,22	5.351.427
Francia	2010	1.580	9.007	17,54	64.658.856
Alemania	2010	747	3.017	24,76	81.802.257
Grecia	2010	370	1.516	24,41	11.119.289
Hungría	2010	500	1.367	36,58	10.014.324
Islandia	2010	10	95	10,53	317.630
Irlanda	2010	484	2.117	22,86	4.549.428
Italia	2010	955	2.436	39,20	59.190.143
Letonia	2010	14	97	14,43	2.120.504
Lituania	2010	45	333	13,51	3.141.976
Luxemburgo	2010	93	354	26,27	502.066
Malta	2010	66	192	34,38	414.027

Holanda	2010	463	3.409	13,58	16.574.989
Noruega	2010	198	2.267	8,73	4.858.199
Polonia	2010	178	691	25,76	38.022.869
Portugal	2010	524	1.921	27,28	10.573.479
Rumania	2010	8	33	24,24	20.294.683
Eslovenia	2010	184	952	19,33	2.046.976
España	2010	1.866	5.696	32,76	46.486.619
Reino Unido	2010	833	4.815	17,30	62.510.197
Austria	2011	704	3.162	22,26	8.375.164
Bélgica	2011	764	3.549	21,53	11.000.638
Bulgaria	2011	54	179	30,17	7.369.431
Chipre	2011	65	137	47,45	839.751
República Checa	2011	630	2.682	23,49	10.486.731
Dinamarca	2011	504	3.583	14,07	5.560.628
Estonia	2011	31	312	9,94	1.329.660
Finlandia	2011	331	3.020	10,96	5.375.276
Francia	2011	1.558	8.694	17,92	64.978.721
Alemania	2011	863	3.636	23,73	80.222.065
Grecia	2011	381	1.433	26,59	11.123.392
Hungria	2011	378	1.213	31,16	9.985.722
Islandia	2011	17	121	14,05	318.452
Irlanda	2011	494	2.153	22,94	4.570.881
Italia	2011	770	1.899	40,55	59.364.690
Letonia	2011	22	131	16,79	2.074.605
Lituania	2011	49	381	12,86	3.052.588
Luxemburgo	2011	85	353	24,08	511.840
Malta	2011	70	219	31,96	414.989
Holanda	2011	632	4.427	14,28	16.655.799
Noruega	2011	225	2.505	8,98	4.920.305
Polonia	2011	312	1.141	27,34	38.062.718
Portugal	2011	522	1.917	27,23	10.572.721
Rumania	2011	14	50	28,00	20.199.059
Eslovenia	2011	207	1.002	20,66	2.050.189
España	2011	1.930	5.597	34,48	46.667.174
Reino Unido	2011	976	5.564	17,54	63.022.532
Austria	2012	742	3.610	20,55	8.408.121
Bélgica	2012	779	3.515	22,16	11.094.850
Bulgaria	2012	76	223	34,08	7.327.224
Chipre	2012	74	176	42,05	862.011
República Checa	2012	589	2.809	20,97	10.505.445
Dinamarca	2012	554	3.923	14,12	5.580.516
Estonia	2012	43	304	14,14	1.325.217
Finlandia	2012	371	3.162	11,73	5.401.267
Francia	2012	1.690	9.470	17,85	65.276.983
Alemania	2012	884	4.188	21,11	80.327.900
Grecia	2012	399	1.372	29,08	11.086.406

Hungria	2012	403	1.393	28,93	9.931.925
Islandia	2012	13	134	9,70	319.575
Irlanda	2012	578	2.380	24,29	4.582.707
Italia	2012	1.228	2.920	42,05	59.394.207
Letonia	2012	22	152	14,47	2.044.813
Lituania	2012	67	456	14,69	3.003.641
Luxemburgo	2012	80	334	23,95	524.853
Malta	2012	69	216	31,94	417.546
Holanda	2012	726	4.697	15,46	16.730.348
Noruega	2012	321	2.843	11,29	4.985.870
Polonia	2012	303	1.033	29,33	38.063.792
Portugal	2012	654	2.158	30,31	10.542.398
Rumania	2012	54	186	29,03	20.095.996
Eslovenia	2012	250	1.168	21,40	2.055.496
España	2012	1.914	5.654	33,85	46.818.219
Reino Unido	2012	1.034	6.241	16,57	63.495.303
Austria	2013	940	4.279	21,97	8.451.860
Bélgica	2013	944	4.113	22,95	11.161.642
Bulgaria	2013	70	187	37,43	7.284.552
Chipre	2013	84	162	51,85	865.878
República Checa	2013	613	2.953	20,76	10.516.125
Dinamarca	2013	493	3.963	12,44	5.602.628
Estonia	2013	40	338	11,83	1.320.174
Finlandia	2013	479	3.618	13,24	5.426.674
Francia	2013	1.685	10.069	16,73	65.600.350
Alemania	2013	1.163	5.254	22,14	80.523.746
Grecia	2013	383	1.240	30,89	11.003.615
Hungria	2013	433	1.432	30,24	9.908.798
Islandia	2013	17	116	14,66	321.857
Irlanda	2013	599	2.478	24,17	4.591.087
Italia	2013	1.658	3.928	42,21	59.685.227
Letonia	2013	25	134	18,66	2.023.825
Lituania	2013	69	433	15,94	2.971.905
Luxemburgo	2013	82	295	27,80	537.039
Malta	2013	74	248	29,84	421.364
Holanda	2013	669	4.730	14,14	16.779.575
Noruega	2013	324	2.975	10,89	5.051.275
Polonia	2013	283	1.035	27,34	38.062.535
Portugal	2013	849	2.685	31,62	10.487.289
Rumania	2013	93	300	31,00	20.020.074
Eslovenia	2013	243	1.224	19,85	2.058.821
España	2013	2.068	5.926	34,90	46.727.890
Reino Unido	2013	1.141	6.998	16,30	63.905.297
Austria	2014	920	4.642	19,82	8.506.889
Bélgica	2014	694	2.599	26,70	11.203.992
Bulgaria	2014	83	215	38,60	7.245.677

Chipre	2014	71	153	46,41	858.000
República Checa	2014	643	2.976	21,61	10.512.419
Dinamarca	2014	550	4.489	12,25	5.627.235
Estonia	2014	50	407	12,29	1.315.819
Finlandia	2014	440	3.987	11,04	5.451.270
Francia	2014	1.819	10.307	17,65	65.889.148
Alemania	2014	1.269	6.163	20,59	80.767.463
Grecia	2014	362	1.105	32,76	10.926.807
Hungría	2014	459	1.614	28,44	9.877.365
Islandia	2014	11	141	7,80	325.671
Irlanda	2014	663	2.703	24,53	4.605.501
Italia	2014	1.602	3.647	43,93	60.782.668
Letonia	2014	32	181	17,68	2.001.468
Lituania	2014	76	592	12,84	2.943.472
Luxemburgo	2014	91	368	24,73	549.680
Malta	2014	81	279	29,03	425.384
Holanda	2014	858	6.444	13,31	16.829.289
Noruega	2014	376	3.415	11,01	5.107.970
Polonia	2014	309	1.057	29,23	38.017.856
Portugal	2014	1.627	5.027	32,37	10.427.301
Rumania	2014	96	307	31,27	19.947.311
Eslovenia	2014	283	1.216	23,27	2.061.085
España	2014	1.980	5.818	34,03	46.512.199
Reino Unido	2014	1.164	6.921	16,82	64.351.155
Austria	2015	986	4808	20,51	8.576.261
Bélgica	2015	682	2565	26,59	11.208.986
Bulgaria	2015	72	204	35,29	7.202.198
Chipre	2015	56	123	45,53	847.008
República Checa	2015	715	3165	22,59	10.538.275
Dinamarca	2015	544	4570	11,90	5.659.715
Estonia	2015	39	256	15,23	1.313.271
Finlandia	2015	492	4404	11,17	5.471.753
Francia	2015	1952	10998	17,75	66.415.161
Alemania	2015	1774	8712	20,36	81.197.537
Grecia	2015	364	1191	30,56	10.858.018
Hungría	2015	586	2021	29,00	9.855.571
Islandia	2015	11	162	6,79	329.100
Irlanda	2015	607	2631	23,07	4.628.949
Italia	2015	2485	5590	44,45	60.795.612
Letonia	2015	54	194	27,84	1.986.096
Lituania	2015	120	583	20,58	2.921.262
Luxemburgo	2015	84	347	24,21	562.958
Malta	2015	89	238	37,39	429.344
Holanda	2015	709	5379	13,18	16.900.726
Noruega	2015	337	3298	10,22	5.166.493
Polonia	2015	438	1571	27,88	38.005.614

Portugal	2015	1593	5371	29,66	10.374.822
Rumania	2015	114	371	30,73	19.870.647
Eslovenia	2015	326	1325	24,60	2.062.874
España	2015	2046	6484	31,55	46.449.565
Reino Unido	2015	923	5856	15,76	64.875.165

2. Resistencia a fluoroquinolonas en *K. pneumoniae* desde 2006 a 2015 en la Unión Europea. Muestras resistentes (R) y total de muestras (N) analizadas en EARS-Net. Población de los estados miembros (EUROSTAT).

País	Año	Muestras resistentes (R)	Muestras totales (N)	% R/N	Población
Austria	2006	35	432	8,10	8.254.298,00
Bulgaria	2006	13	55	23,64	7.629.371,00
Chipre	2006	3	26	11,54	744.013,00
República Checa	2006	535	1.129	47,39	10.223.577,00
Dinamarca	2006	32	527	6,07	5.427.459,00
Estonia	2006	2	41	4,88	1.350.700,00
Finlandia	2006	9	228	3,95	5.255.580,00
Francia	2006	80	938	8,53	63.229.635,00
Alemania	2006	18	147	12,24	82.437.995,00
Grecia	2006	417	840	49,64	11.004.716,00
Hungría	2006	35	273	12,82	10.076.581,00
Islandia	2006	0	12	0,00	299.891,00
Irlanda	2006	32	203	15,76	4.208.156,00
Italia	2006	71	308	23,05	58.064.214,00
Letonia	2006	7	27	25,93	2.227.874,00
Lituania	2006	1	35	2,86	3.289.835,00
Luxemburgo	2006	1	18	5,56	469.086,00
Malta	2006	2	32	6,25	404.999,00
Holanda	2006	19	441	4,31	16.334.210,00
Noruega	2006	17	248	6,85	4.640.219,00
Polonia	2006	12	42	28,57	38.157.055,00
Portugal	2006	61	310	19,68	10.511.988,00
Rumania	2006	10	29	34,48	21.257.016,00
Eslovenia	2006	31	145	21,38	2.003.358,00
España	2006	47	563	8,35	44.009.971,00
Reino Unido	2006	48	381	12,60	60.620.361,00
Austria	2007	56	445	12,58	8.282.984,00
Bulgaria	2007	12	29	41,38	7.572.673,00
Chipre	2007	9	39	23,08	757.916,00
República Checa	2007	595	1.230	48,37	10.254.233,00
Dinamarca	2007	98	733	13,37	5.447.084,00

Estonia	2007	1	56	1,79	1.342.920,00
Finlandia	2007	2	273	0,73	5.276.955,00
Francia	2007	165	1.175	14,04	63.645.065,00
Alemania	2007	16	173	9,25	82.314.906,00
Grecia	2007	533	968	55,06	11.036.008,00
Hungría	2007	71	320	22,19	10.066.158,00
Islandia	2007	0	26	0,00	307.672,00
Irlanda	2007	38	230	16,52	4.340.118,00
Italia	2007	101	370	27,30	58.223.744,00
Letonia	2007	7	26	26,92	2.208.840,00
Lituania	2007	3	39	7,69	3.249.983,00
Luxemburgo	2007	6	52	11,54	476.187,00
Malta	2007	3	28	10,71	405.616,00
Holanda	2007	22	478	4,60	16.357.992,00
Noruega	2007	14	308	4,55	4.681.134,00
Polonia	2007	1	32	3,13	38.125.479,00
Portugal	2007	67	366	18,31	10.532.588,00
Rumania	2007	7	30	23,33	21.130.503,00
Eslovenia	2007	45	170	26,47	2.010.377,00
España	2007	103	617	16,69	44.784.666,00
Reino Unido	2007	41	346	11,85	61.073.279,00
Austria	2008	68	581	11,70	8.307.989,00
Bulgaria	2008	25	48	52,08	7.518.002,00
Chipre	2008	14	62	22,58	776.333,00
República Checa	2008	769	1.492	51,54	10.343.422,00
Dinamarca	2008	118	739	15,97	5.475.791,00
Estonia	2008	4	61	6,56	1.338.440,00
Finlandia	2008	6	287	2,09	5.300.484,00
Francia	2008	215	1.045	20,57	64.007.193,00
Alemania	2008	36	235	15,32	82.217.837,00
Grecia	2008	686	1.067	64,29	11.060.937,00
Hungría	2008	120	365	32,88	10.045.401,00
Islandia	2008	2	24	8,33	315.459,00
Irlanda	2008	32	302	10,60	4.457.765,00
Italia	2008	85	309	27,51	58.652.875,00
Letonia	2008	18	40	45,00	2.191.810,00
Lituania	2008	12	52	23,08	3.212.605,00
Luxemburgo	2008	6	51	11,76	483.799,00
Malta	2008	3	36	8,33	407.832,00
Holanda	2008	30	459	6,54	16.405.399,00
Noruega	2008	13	347	3,75	4.737.171,00
Polonia	2008	6	19	31,58	38.115.641,00
Portugal	2008	115	528	21,78	10.553.339,00
Rumania	2008	1	5	20,00	20.635.460,00
Eslovenia	2008	40	157	25,48	2.010.269,00
España	2008	95	639	14,87	45.668.939,00

Reino Unido	2008	23	328	7,01	61.571.647,00
Austria	2009	51	604	8,44	8.335.003,00
Bulgaria	2009	46	95	48,42	7.467.119,00
Chipre	2009	23	53	43,40	796.930,00
República Checa	2009	768	1.415	54,28	10.425.783,00
Dinamarca	2009	128	791	16,18	5.511.451,00
Estonia	2009	11	58	18,97	1.335.740,00
Finlandia	2009	12	375	3,20	5.326.314,00
Francia	2009	325	1.352	24,04	64.350.226,00
Alemania	2009	71	479	14,82	82.002.356,00
Grecia	2009	1.067	1.626	65,62	11.094.745,00
Hungría	2009	118	355	33,24	10.030.975,00
Islandia	2009	0	26	0,00	319.368,00
Irlanda	2009	34	315	10,79	4.521.322,00
Italia	2009	61	299	20,40	59.000.586,00
Letonia	2009	15	44	34,09	2.162.834,00
Lituania	2009	25	67	37,31	3.183.856,00
Luxemburgo	2009	6	28	21,43	493.500,00
Malta	2009	1	38	2,63	410.926,00
Holanda	2009	16	393	4,07	16.485.787,00
Noruega	2009	22	392	5,61	4.799.252,00
Polonia	2009	45	139	32,37	38.135.876,00
Portugal	2009	148	537	27,56	10.563.014,00
Rumania	2009	2	19	10,53	20.440.290,00
Eslovenia	2009	51	189	26,98	2.032.362,00
España	2009	99	627	15,79	46.239.273,00
Reino Unido	2009	38	660	5,76	62.042.343,00
Austria	2010	131	720	18,19	8.351.643,00
Bulgaria	2010	66	126	52,38	7.421.766,00
Chipre	2010	26	67	38,81	819.140,00
República Checa	2010	696	1.263	55,11	10.462.088,00
Dinamarca	2010	76	673	11,29	5.534.738,00
Estonia	2010	16	64	25,00	1.333.290,00
Finlandia	2010	10	401	2,49	5.351.427,00
Francia	2010	333	1.527	21,81	64.658.856,00
Alemania	2010	71	478	14,85	81.802.257,00
Grecia	2010	1.188	1.676	70,88	11.119.289,00
Hungría	2010	216	504	42,86	10.014.324,00
Islandia	2010	0	24	0,00	317.630,00
Irlanda	2010	26	318	8,18	4.549.428,00
Italia	2010	268	696	38,51	59.190.143,00
Letonia	2010	33	63	52,38	2.120.504,00
Lituania	2010	29	80	36,25	3.141.976,00
Luxemburgo	2010	4	59	6,78	502.066,00
Malta	2010	9	57	15,79	414.027,00
Holanda	2010	45	644	6,99	16.574.989,00

Noruega	2010	35	476	7,35	4.858.199,00
Polonia	2010	73	221	33,03	38.022.869,00
Portugal	2010	180	574	31,36	10.573.479,00
Rumania	2010	5	17	29,41	20.294.683,00
Eslovenia	2010	49	196	25,00	2.046.976,00
España	2010	158	1.161	13,61	46.486.619,00
Reino Unido	2010	57	768	7,42	62.510.197,00
Austria	2011	132	797	16,56	8.375.164,00
Bulgaria	2011	62	121	51,24	7.369.431,00
Chipre	2011	30	83	36,14	839.751,00
República Checa	2011	680	1.287	52,84	10.486.731,00
Dinamarca	2011	103	888	11,60	5.560.628,00
Estonia	2011	20	91	21,98	1.329.660,00
Finlandia	2011	11	404	2,72	5.375.276,00
Francia	2011	471	1.683	27,99	64.978.721,00
Alemania	2011	73	519	14,07	80.222.065,00
Grecia	2011	1.181	1.635	72,23	11.123.392,00
Hungría	2011	214	420	50,95	9.985.722,00
Islandia	2011	1	24	4,17	318.452,00
Irlanda	2011	27	303	8,91	4.570.881,00
Italia	2011	273	597	45,73	59.364.690,00
Letonia	2011	24	63	38,10	2.074.605,00
Lituania	2011	75	137	54,74	3.052.588,00
Luxemburgo	2011	16	48	33,33	511.840,00
Malta	2011	7	52	13,46	414.989,00
Holanda	2011	53	728	7,28	16.655.799,00
Noruega	2011	15	427	3,51	4.920.305,00
Polonia	2011	213	369	57,72	38.062.718,00
Portugal	2011	224	617	36,30	10.572.721,00
Rumania	2011	3	10	30,00	20.199.059,00
Eslovenia	2011	82	232	35,34	2.050.189,00
España	2011	195	1.145	17,03	46.667.174,00
Reino Unido	2011	45	985	4,57	63.022.532,00
Austria	2012	128	829	15,44	8.408.121,00
Bulgaria	2012	60	127	47,24	7.327.224,00
Chipre	2012	14	65	21,54	862.011,00
República Checa	2012	705	1.399	50,39	10.505.445,00
Dinamarca	2012	83	941	8,82	5.580.516,00
Estonia	2012	15	87	17,24	1.325.217,00
Finlandia	2012	11	536	2,05	5.401.267,00
Francia	2012	413	1.691	24,42	65.276.983,00
Alemania	2012	91	663	13,73	80.327.900,00
Grecia	2012	995	1.428	69,68	11.086.406,00
Hungría	2012	202	485	41,65	9.931.925,00
Islandia	2012	1	14	7,14	319.575,00
Irlanda	2012	25	338	7,40	4.582.707,00

Italia	2012	417	835	49,94	59.394.207,00
Letonia	2012	36	78	46,15	2.044.813,00
Lituania	2012	102	184	55,43	3.003.641,00
Luxemburgo	2012	16	50	32,00	524.853,00
Malta	2012	15	57	26,32	417.546,00
Holanda	2012	36	670	5,37	16.730.348,00
Noruega	2012	24	596	4,03	4.985.870,00
Polonia	2012	216	359	60,17	38.063.792,00
Portugal	2012	278	777	35,78	10.542.398,00
Rumania	2012	50	100	50,00	20.095.996,00
Eslovenia	2012	84	254	33,07	2.055.496,00
España	2012	190	1.150	16,52	46.818.219,00
Reino Unido	2012	77	1.036	7,43	63.495.303,00
Austria	2013	146	925	15,78	8.451.860,00
Bulgaria	2013	63	138	45,65	7.284.552,00
Chipre	2013	16	68	23,53	865.878,00
República Checa	2013	616	1.291	47,71	10.516.125,00
Dinamarca	2013	78	874	8,92	5.602.628,00
Estonia	2013	24	90	26,67	1.320.174,00
Finlandia	2013	14	537	2,61	5.426.674,00
Francia	2013	564	1.916	29,44	65.600.350,00
Alemania	2013	110	745	14,77	80.523.746,00
Grecia	2013	792	1.172	67,58	11.003.615,00
Hungría	2013	209	555	37,66	9.908.798,00
Islandia	2013	0	28	0,00	321.857,00
Irlanda	2013	46	316	14,56	4.591.087,00
Italia	2013	777	1.428	54,41	59.685.227,00
Letonia	2013	38	88	43,18	2.023.825,00
Lituania	2013	65	144	45,14	2.971.905,00
Luxemburgo	2013	12	53	22,64	537.039,00
Malta	2013	19	69	27,54	421.364,00
Holanda	2013	39	638	6,11	16.779.575,00
Noruega	2013	30	616	4,87	5.051.275,00
Polonia	2013	262	374	70,05	38.062.535,00
Portugal	2013	325	911	35,68	10.487.289,00
Rumania	2013	110	213	51,64	20.020.074,00
Eslovenia	2013	80	245	32,65	2.058.821,00
España	2013	271	1.241	21,84	46.727.890,00
Reino Unido	2013	100	1.155	8,66	63.905.297,00
Austria	2014	101	971	10,40	8.506.889,00
Bulgaria	2014	76	151	50,33	7.245.677,00
Chipre	2014	21	80	26,25	858.000,00
República Checa	2014	664	1.382	48,05	10.512.419,00
Dinamarca	2014	65	943	6,89	5.627.235,00
Estonia	2014	29	133	21,80	1.315.819,00
Finlandia	2014	27	581	4,65	5.451.270,00

Francia	2014	674	2.175	30,99	65.889.148,00
Alemania	2014	124	980	12,65	80.767.463,00
Grecia	2014	719	1.063	67,64	10.926.807,00
Hungría	2014	224	641	34,95	9.877.365,00
Islandia	2014	1	28	3,57	325.671,00
Irlanda	2014	48	355	13,52	4.605.501,00
Italia	2014	721	1.295	55,68	60.782.668,00
Letonia	2014	52	116	44,83	2.001.468,00
Lituania	2014	70	154	45,45	2.943.472,00
Luxemburgo	2014	21	66	31,82	549.680,00
Malta	2014	34	101	33,66	425.384,00
Holanda	2014	42	886	4,74	16.829.289,00
Noruega	2014	46	746	6,17	5.107.970,00
Polonia	2014	309	455	67,91	38.017.856,00
Portugal	2014	625	1.712	36,51	10.427.301,00
Rumania	2014	171	257	66,54	19.947.311,00
Eslovenia	2014	76	233	32,62	2.061.085,00
España	2014	236	1.266	18,64	46.512.199,00
Reino Unido	2014	87	1.130	7,70	64.351.155,00
Austria	2015	143	1.029	13,90	8.576.261,00
Bulgaria	2015	36	96	37,50	7.202.198,00
Chipre	2015	24	62	38,71	847.008,00
República Checa	2015	692	1.416	48,87	10.538.275,00
Dinamarca	2015	50	935	5,35	5.659.715,00
Estonia	2015	21	62	33,87	1.313.271,00
Finlandia	2015	22	658	3,34	5.471.753,00
Francia	2015	716	2.332	30,70	66.415.161,00
Alemania	2015	197	1.517	12,99	81.197.537,00
Grecia	2015	771	1.161	66,41	10.858.018,00
Hungría	2015	258	700	36,86	9.855.571,00
Islandia	2015	1	35	2,86	329.100,00
Irlanda	2015	66	388	17,01	4.628.949,00
Italia	2015	1.075	2.000	53,75	60.795.612,00
Letonia	2015	47	112	41,96	1.986.096,00
Lituania	2015	82	179	45,81	2.921.262,00
Luxemburgo	2015	12	60	20,00	562.958,00
Malta	2015	23	88	26,14	429.344,00
Holanda	2015	62	908	6,83	16.900.726,00
Noruega	2015	35	700	5,00	5.166.493,00
Polonia	2015	421	659	63,88	38.005.614,00
Portugal	2015	808	2.094	38,59	10.374.822,00
Rumania	2015	164	267	61,42	19.870.647,00
Eslovenia	2015	58	237	24,47	2.062.874,00
España	2015	325	1.508	21,55	46.449.565,00
Reino Unido	2015	136	1.026	13,26	64.875.165,00

3. Resistencia a fluoroquinolonas en *P. aeruginosa* desde 2006 a 2015 en la Unión Europea. Muestras resistentes (R) y total de muestras (N) analizadas en EARS-Net. Población de los estados miembros (EUROSTAT).

País	Año	Muestras resistentes (R)	Muestras totales (N)	% R/N	Población
Austria	2006	58	391	14,83	8.254.298
Bulgaria	2006	5	30	16,67	7.629.371
Chipre	2006	10	37	27,03	744.013
República Checa	2006	232	490	47,35	10.223.577
Estonia	2006	4	41	9,76	1.350.700
Finlandia	2006	28	162	17,28	5.255.580
Francia	2006	228	995	22,91	63.229.635
Alemania	2006	45	161	27,95	82.437.995
Grecia	2006	370	814	45,45	11.004.716
Hungría	2006	80	377	21,22	10.076.581
Islandia	2006	0	9	0,00	299.891
Irlanda	2006	21	127	16,54	4.208.156
Italia	2006	66	183	36,07	58.064.214
Letonia	2006	5	15	33,33	2.227.874
Lituania	2006	6	13	46,15	3.289.835
Luxemburgo	2006	2	20	10,00	469.086
Malta	2006	12	50	24,00	404.999
Holanda	2006	28	322	8,70	16.334.210
Noruega	2006	8	92	8,70	4.640.219
Polonia	2006	15	37	40,54	38.157.055
Portugal	2006	55	266	20,68	10.511.988
Rumanía	2006	1	3	33,33	21.257.016
Eslovenia	2006	15	72	20,83	2.003.358
España	2006	75	402	18,66	44.009.971
Reino Unido	2006	25	331	7,55	60.620.361
Austria	2007	62	407	15,23	8.282.984
Bulgaria	2007	2	14	14,29	7.572.673
Chipre	2007	12	52	23,08	757.916
República Checa	2007	221	517	42,75	10.254.233
Estonia	2007	4	45	8,89	1.342.920
Finlandia	2007	20	183	10,93	5.276.955
Francia	2007	306	1.291	23,70	63.645.065
Alemania	2007	55	196	28,06	82.314.906
Grecia	2007	396	796	49,75	11.036.008
Hungría	2007	121	514	23,54	10.066.158
Islandia	2007	0	11	0,00	307.672
Irlanda	2007	30	170	17,65	4.340.118

Italia	2007	65	184	35,33	58.223.744
Letonia	2007	2	16	12,50	2.208.840
Lituania	2007	8	21	38,10	3.249.983
Luxemburgo	2007	13	36	36,11	476.187
Malta	2007	4	36	11,11	405.616
Holanda	2007	18	338	5,33	16.357.992
Noruega	2007	7	103	6,80	4.681.134
Polonia	2007	25	67	37,31	38.125.479
Portugal	2007	64	335	19,10	10.532.588
Rumanía	2007	1	4	25,00	21.130.503
Eslovenia	2007	15	88	17,05	2.010.377
España	2007	110	448	24,55	44.784.666
Reino Unido	2007	32	353	9,07	61.073.279
Austria	2008	61	506	12,06	8.307.989
Bulgaria	2008	8	22	36,36	7.518.002
Chipre	2008	16	42	38,10	776.333
República Checa	2008	261	568	45,95	10.343.422
Estonia	2008	7	40	17,50	1.338.440
Finlandia	2008	27	175	15,43	5.300.484
Francia	2008	250	1.131	22,10	64.007.193
Alemania	2008	37	166	22,29	82.217.837
Grecia	2008	434	901	48,17	11.060.937
Hungría	2008	134	508	26,38	10.045.401
Islandia	2008	0	7	0,00	315.459
Irlanda	2008	30	189	15,87	4.457.765
Italia	2008	60	165	36,36	58.652.875
Letonia	2008	5	11	45,45	2.191.810
Lituania	2008	7	20	35,00	3.212.605
Luxemburgo	2008	5	33	15,15	483.799
Malta	2008	6	31	19,35	407.832
Holanda	2008	28	345	8,12	16.405.399
Noruega	2008	4	148	2,70	4.737.171
Polonia	2008	1	8	12,50	38.115.641
Portugal	2008	106	458	23,14	10.553.339
Rumanía	2008	2	8	25,00	20.635.460
Eslovenia	2008	23	95	24,21	2.010.269
España	2008	127	547	23,22	45.668.939
Reino Unido	2008	24	314	7,64	61.571.647
Austria	2009	66	512	12,89	8.335.003
Bulgaria	2009	12	36	33,33	7.467.119
Chipre	2009	8	62	12,90	796.930
República Checa	2009	238	575	41,39	10.425.783
Estonia	2009	8	43	18,60	1.335.740
Finlandia	2009	25	233	10,73	5.326.314
Francia	2009	299	1.204	24,83	64.350.226
Alemania	2009	49	285	17,19	82.002.356

Grecia	2009	490	1.080	45,37	11.094.745
Hungría	2009	137	513	26,71	10.030.975
Islandia	2009	2	16	12,50	319.368
Irlanda	2009	22	236	9,32	4.521.322
Italia	2009	81	193	41,97	59.000.586
Letonia	2009	2	17	11,76	2.162.834
Lituania	2009	7	21	33,33	3.183.856
Luxemburgo	2009	4	35	11,43	493.500
Malta	2009	13	58	22,41	410.926
Holanda	2009	16	230	6,96	16.485.787
Noruega	2009	4	162	2,47	4.799.252
Polonia	2009	38	149	25,50	38.135.876
Portugal	2009	106	517	20,50	10.563.014
Rumanía	2009	4	13	30,77	20.440.290
Eslovenia	2009	14	107	13,08	2.032.362
España	2009	136	544	25,00	46.239.273
Reino Unido	2009	44	624	7,05	62.042.343
Austria	2010	78	500	15,60	8.351.643
Bulgaria	2010	9	42	21,43	7.421.766
Chipre	2010	8	47	17,02	819.140
República Checa	2010	208	510	40,78	10.462.088
Estonia	2010	2	10	20,00	1.333.290
Finlandia	2010	31	280	11,07	5.351.427
Francia	2010	269	1.181	22,78	64.658.856
Alemania	2010	58	315	18,41	81.802.257
Grecia	2010	450	985	45,69	11.119.289
Hungría	2010	169	629	26,87	10.014.324
Islandia	2010	2	12	16,67	317.630
Irlanda	2010	23	218	10,55	4.549.428
Italia	2010	145	467	31,05	59.190.143
Letonia	2010	4	21	19,05	2.120.504
Lituania	2010	5	31	16,13	3.141.976
Luxemburgo	2010	7	32	21,88	502.066
Malta	2010	10	42	23,81	414.027
Holanda	2010	16	375	4,27	16.574.989
Noruega	2010	6	165	3,64	4.858.199
Polonia	2010	44	158	27,85	38.022.869
Portugal	2010	108	533	20,26	10.573.479
Rumanía	2010	5	9	55,56	20.294.683
Eslovenia	2010	9	95	9,47	2.046.976
España	2010	186	749	24,83	46486619
Reino Unido	2010	38	568	6,69	62.510.197
Austria	2011	95	511	18,59	8.375.164
Bulgaria	2011	14	47	29,79	7.369.431
Chipre	2011	7	51	13,73	839.751
República Checa	2011	152	448	33,93	10.486.731

Estonia	2011	1	16	6,25	1.329.660
Finlandia	2011	36	233	15,45	5.375.276
Francia	2011	419	1.554	26,96	64.978.721
Alemania	2011	70	385	18,18	80.222.065
Grecia	2011	362	933	38,80	11.123.392
Hungría	2011	122	600	20,33	9.985.722
Islandia	2011	1	16	6,25	318.452
Irlanda	2011	11	179	6,15	4.570.881
Italia	2011	83	318	26,10	59.364.690
Letonia	2011	3	12	25,00	2.074.605
Lituania	2011	5	30	16,67	3.052.588
Luxemburgo	2011	6	32	18,75	511.840
Malta	2011	8	42	19,05	414.989
Holanda	2011	31	434	7,14	16.655.799
Noruega	2011	8	147	5,44	4.920.305
Polonia	2011	59	194	30,41	38.062.718
Portugal	2011	132	516	25,58	10.572.721
Rumanía	2011	6	9	66,67	20.199.059
Eslovenia	2011	11	118	9,32	2.050.189
España	2011	203	838	24,22	46.667.174
Reino Unido	2011	36	585	6,15	63.022.532
Austria	2012	70	487	14,37	8.408.121
Bulgaria	2012	17	52	32,69	7.327.224
Chipre	2012	8	52	15,38	862.011
República Checa	2012	151	489	30,88	10.505.445
Estonia	2012	5	32	15,63	1.325.217
Finlandia	2012	26	327	7,95	5.401.267
Francia	2012	383	1.723	22,23	65.276.983
Alemania	2012	85	434	19,59	80.327.900
Grecia	2012	383	864	44,33	11.086.406
Hungría	2012	138	618	22,33	9.931.925
Islandia	2012	1	10	10,00	319.575
Irlanda	2012	32	215	14,88	4.582.707
Italia	2012	212	675	31,41	59.394.207
Letonia	2012	4	18	22,22	2.044.813
Lituania	2012	3	28	10,71	3.003.641
Luxemburgo	2012	6	31	19,35	524.853
Malta	2012	0	31	0,00	417.546
Holanda	2012	24	395	6,08	16.730.348
Noruega	2012	12	209	5,74	4.985.870
Polonia	2012	47	176	26,70	38.063.792
Portugal	2012	150	587	25,55	10.542.398
Rumanía	2012	24	45	53,33	20.095.996
Eslovenia	2012	20	134	14,93	2.055.496
España	2012	178	848	20,99	46.818.219
Reino Unido	2012	32	664	4,82	63.495.303

Austria	2013	81	533	15,20	8.451.860
Bulgaria	2013	11	60	18,33	7.284.552
Chipre	2013	5	47	10,64	865.878
República Checa	2013	174	516	33,72	10.516.125
Estonia	2013	5	20	25,00	1.320.174
Finlandia	2013	36	317	11,36	5.426.674
Francia	2013	395	1.863	21,20	65.600.350
Alemania	2013	99	607	16,31	80.523.746
Grecia	2013	371	853	43,49	11.003.615
Hungría	2013	156	667	23,39	9.908.798
Islandia	2013	0	11	0,00	321.857
Irlanda	2013	25	205	12,20	4.591.087
Italia	2013	222	773	28,72	59.685.227
Letonia	2013	6	25	24,00	2.023.825
Lituania	2013	4	37	10,81	2.971.905
Luxemburgo	2013	7	34	20,59	537.039
Malta	2013	2	25	8,00	421.364
Holanda	2013	23	370	6,22	16.779.575
Noruega	2013	18	205	8,78	5.051.275
Polonia	2013	57	194	29,38	38.062.535
Portugal	2013	176	735	23,95	10.487.289
Rumanía	2013	38	84	45,24	20.020.074
Eslovenia	2013	15	133	11,28	2.058.821
España	2013	187	825	22,67	46.727.890
Reino Unido	2013	41	711	5,77	63.905.297
Austria	2014	65	599	10,85	8.506.889
Bulgaria	2014	13	48	27,08	7.245.677
Chipre	2014	7	42	16,67	858.000
República Checa	2014	146	447	32,66	10.512.419
Estonia	2014	4	39	10,26	1.315.819
Finlandia	2014	29	289	10,03	5.451.270
Francia	2014	367	1.779	20,63	65.889.148
Alemania	2014	81	623	13,00	80.767.463
Grecia	2014	255	676	37,72	10.926.807
Hungría	2014	183	743	24,63	9.877.365
Islandia	2014	0	11	0,00	325.671
Irlanda	2014	15	178	8,43	4.605.501
Italia	2014	209	739	28,28	60.782.668
Letonia	2014	3	18	16,67	2.001.468
Lituania	2014	8	31	25,81	2.943.472
Luxemburgo	2014	4	41	9,76	549.680
Malta	2014	2	38	5,26	425.384
Holanda	2014	36	541	6,65	16.829.289
Noruega	2014	8	257	3,11	5.107.970
Polonia	2014	65	184	35,33	38.017.856
Portugal	2014	279	1.062	26,27	10.427.301

Rumanía	2014	51	92	55,43	19.947.311
Eslovenia	2014	25	112	22,32	2.061.085
España	2014	215	873	24,63	46.512.199
Reino Unido	2014	34	629	5,41	64.351.155
Austria	2015	68	659	10,32	8.576.261
Bulgaria	2015	20	55	36,36	7.202.198
Chipre	2015	5	43	11,63	847.008
República Checa	2015	139	464	29,96	10.538.275
Estonia	2015	0	18	0,00	1.313.271
Finlandia	2015	27	302	8,94	5.471.753
Francia	2015	370	1.939	19,08	66.415.161
Alemania	2015	135	940	14,36	81.197.537
Grecia	2015	226	662	34,14	10.858.018
Hungría	2015	190	769	24,71	9.855.571
Islandia	2015	1	12	8,33	329.100
Irlanda	2015	19	194	9,79	4.628.949
Italia	2015	266	1.080	24,63	60.795.612
Letonia	2015	3	13	23,08	1.986.096
Lituania	2015	11	41	26,83	2.921.262
Luxemburgo	2015	5	28	17,86	562.958
Malta	2015	3	25	12,00	429.344
Holanda	2015	29	502	5,78	16.900.726
Noruega	2015	12	230	5,22	5.166.493
Polonia	2015	93	257	36,19	38.005.614
Portugal	2015	269	1.185	22,70	10.374.822
Rumanía	2015	57	92	61,96	19.870.647
Eslovenia	2015	20	141	14,18	2.062.874
España	2015	203	881	23,04	46.449.565
Reino Unido	2015	46	522	8,81	64.875.165

4. Resistencia a C3G en *E. coli* desde 2006 a 2015 en la Unión Europea.
Muestras resistentes (R) y total de muestras (N) analizadas en EARS-Net.
Población de los estados miembros (EUROSTAT).

País	Año	Muestras resistentes (R)	Muestras totales (N)	% R/N	Población
Austria	2006	164	2.471	6,64	8.254.298
Bélgica	2006	47	1.615	2,91	10.511.382
Bulgaria	2006	56	196	28,57	7.629.371
Chipre	2006	14	90	15,56	744.013
República Checa	2006	111	2.160	5,14	10.223.577
Dinamarca	2006	45	1.839	2,45	5.427.459
Estonia	2006	1	213	0,47	1.350.700
Finlandia	2006	34	1.873	1,82	5.255.580
Francia	2006	132	6.717	1,97	63.229.635
Alemania	2006	36	848	4,25	82.437.995
Grecia	2006	76	1.251	6,08	11.004.716
Hungría	2006	56	1.128	4,96	10.076.581
Islandia	2006	0	130	0,00	299.891

Irlanda	2006	57	1.627	3,50	4.208.156
Italia	2006	67	910	7,36	58.064.214
Letonia	2006	4	62	6,45	2.227.874
Lituania	2006	8	171	4,68	3.289.835
Luxemburgo	2006	3	167	1,80	469.086
Malta	2006	4	94	4,26	404.999
Holanda	2006	87	2.649	3,28	16.334.210
Noruega	2006	22	1.573	1,40	4.640.219
Polonia	2006	124	1.259	9,85	10.511.988
Portugal	2006	9	206	4,37	38.157.055
Rumania	2006	16	39	41,03	21.257.016
Eslovenia	2006	12	717	1,67	2.003.358
España	2006	240	3.362	7,14	44.009.971
Reino Unido	2006	136	1.772	7,67	60.620.361
Austria	2007	224	2.525	8,87	8.282.984
Bélgica	2007	57	1.451	3,93	10.584.534
Bulgaria	2007	29	127	22,83	7.572.673
Chipre	2007	20	109	18,35	757.916
República Checa	2007	178	2.407	7,40	10.254.233
Dinamarca	2007	57	1.756	3,25	5.447.084
Estonia	2007	3	217	1,38	1.342.920
Finlandia	2007	30	1.948	1,54	5.276.955
Francia	2007	195	7.840	2,49	63.645.065
Alemania	2007	75	974	7,70	82.314.906
Grecia	2007	94	1.232	7,63	11.036.008
Hungría	2007	62	1.146	5,41	10.066.158
Islandia	2007	2	105	1,90	307.672
Irlanda	2007	94	1.740	5,40	4.340.118
Italia	2007	108	943	11,45	58.223.744
Letonia	2007	11	76	14,47	2.208.840
Lituania	2007	16	235	6,81	3.249.983
Luxemburgo	2007	11	272	4,04	476.187
Malta	2007	15	117	12,82	405.616
Holanda	2007	109	2.546	4,28	16.357.992
Noruega	2007	37	1.713	2,16	4.681.134
Polonia	2007	6	256	2,34	38.125.479
Portugal	2007	131	1.350	9,70	10.532.588
Rumania	2007	17	62	27,42	21.130.503
Eslovenia	2007	36	851	4,23	2.010.377
España	2007	273	3.665	7,45	44.784.666
Reino Unido	2007	172	1.828	9,41	61.073.279
Austria	2008	220	2.968	7,41	8.307.989
Bélgica	2008	59	1.409	4,19	10.666.866
Bulgaria	2008	43	147	29,25	7.518.002
Chipre	2008	23	119	19,33	776.333
República Checa	2008	270	2.738	9,86	10.343.422
Dinamarca	2008	101	2.489	4,06	5.475.791
Estonia	2008	12	262	4,58	1.338.440
Finlandia	2008	44	2.087	2,11	5.300.484
Francia	2008	305	7.990	3,82	64.007.193
Alemania	2008	78	1.613	4,84	82.217.837
Grecia	2008	145	1.460	9,93	11.060.937
Hungría	2008	97	1.057	9,18	10.045.401
Islandia	2008	1	123	0,81	315.459
Irlanda	2008	110	1.859	5,92	4.457.765
Italia	2008	122	767	15,91	58.652.875
Letonia	2008	10	90	11,11	2.191.810
Lituania	2008	17	304	5,59	3.212.605
Luxemburgo	2008	19	302	6,29	483.799
Malta	2008	26	124	20,97	407.832
Holanda	2008	105	2.272	4,62	16.405.399
Noruega	2008	46	1.799	2,56	4.737.171

Polonia	2008	2	84	2,38	38.115.641
Portugal	2008	160	1.584	10,10	10.553.339
Rumania	2008	13	55	23,64	20.635.460
Eslovenia	2008	37	874	4,23	2.010.269
España	2008	327	3.626	9,02	45.668.939
Reino Unido	2008	152	2.193	6,93	61.571.647
Austria	2009	196	2.597	7,55	8.335.003
Bélgica	2009	103	1.596	6,45	10.753.080
Bulgaria	2009	37	193	19,17	7.467.119
Chipre	2009	19	136	13,97	796.930
República Checa	2009	270	2.759	9,79	10.425.783
Dinamarca	2009	167	2.705	6,17	5.511.451
Estonia	2009	7	319	2,19	1.335.740
Finlandia	2009	61	2.176	2,80	5.326.314
Francia	2009	568	8.449	6,72	64.350.226
Alemania	2009	225	2.759	8,16	82.002.356
Grecia	2009	184	1.815	10,14	11.094.745
Hungría	2009	136	1.052	12,93	10.030.975
Islandia	2009	2	110	1,82	319.368
Irlanda	2009	129	1.986	6,50	4.521.322
Italia	2009	117	687	17,03	59.000.586
Letonia	2009	10	86	11,63	2.162.834
Lituania	2009	23	293	7,85	3.183.856
Luxemburgo	2009	25	301	8,31	493.500
Malta	2009	23	158	14,56	410.926
Holanda	2009	101	2.368	4,27	16.485.787
Noruega	2009	42	1.846	2,28	4.799.252
Polonia	2009	53	584	9,08	38.135.876
Portugal	2009	176	1.912	9,21	10.563.014
Rumania	2009	8	59	13,56	20.440.290
Eslovenia	2009	41	893	4,59	2.032.362
España	2009	432	3.821	11,31	46.239.273
Reino Unido	2009	369	3.943	9,36	62.042.343
Austria	2010	212	2.922	7,26	8.351.643
Bélgica	2010	101	1.952	5,17	10.839.905
Bulgaria	2010	38	153	24,84	7.421.766
Chipre	2010	28	139	20,14	819.140
República Checa	2010	257	2.482	10,35	10.462.088
Dinamarca	2010	183	2.408	7,60	5.534.738
Estonia	2010	17	309	5,50	1.333.290
Finlandia	2010	94	2.509	3,75	5.351.427
Francia	2010	654	9.022	7,25	64.658.856
Alemania	2010	252	3.015	8,36	81.802.257
Grecia	2010	214	1.507	14,20	11.119.289
Hungría	2010	269	1.383	19,45	10.014.324
Islandia	2010	4	104	3,85	317.630
Irlanda	2010	163	2.119	7,69	4.549.428
Italia	2010	509	2.419	21,04	59.190.143
Letonia	2010	12	98	12,24	2.120.504
Lituania	2010	29	333	8,71	3.141.976
Luxemburgo	2010	33	354	9,32	502.066
Malta	2010	30	192	15,63	414.027
Holanda	2010	174	3.387	5,14	16.574.989
Noruega	2010	84	2.275	3,69	4.858.199
Polonia	2010	56	744	7,53	38.022.869
Portugal	2010	201	1.928	10,43	10.573.479
Rumania	2010	7	34	20,59	20.294.683
Eslovenia	2010	63	952	6,62	2.046.976
España	2010	690	5.696	12,11	46.486.619
Reino Unido	2010	408	4.547	8,97	62.510.197
Austria	2011	289	3.160	9,15	8.375.164
Bélgica	2011	241	3.985	6,05	11.000.638

Bulgaria	2011	41	179	22,91	7.369.431
Chipre	2011	50	138	36,23	839.751
República Checa	2011	305	2.684	11,36	10.486.731
Dinamarca	2011	215	2.532	8,49	5.560.628
Estonia	2011	11	90	12,22	1.329.660
Finlandia	2011	151	3.020	5,00	5.375.276
Francia	2011	693	8.479	8,17	64.978.721
Alemania	2011	290	3.642	7,96	80.222.065
Grecia	2011	214	1.435	14,91	11.123.392
Hungría	2011	185	1.224	15,11	9.985.722
Islandia	2011	8	130	6,15	318.452
Irlanda	2011	194	2.166	8,96	4.570.881
Italia	2011	371	1.870	19,84	59.364.690
Letonia	2011	21	132	15,91	2.074.605
Lituania	2011	27	385	7,01	3.052.588
Luxemburgo	2011	29	353	8,22	511.840
Malta	2011	28	219	12,79	414.989
Holanda	2011	253	4.408	5,74	16.655.799
Noruega	2011	92	2.523	3,65	4.920.305
Polonia	2011	110	938	11,73	38.062.718
Portugal	2011	214	1.901	11,26	10.572.721
Rumania	2011	20	95	21,05	20.199.059
Eslovenia	2011	88	1.002	8,78	2.050.189
España	2011	671	5.600	11,98	46.667.174
Reino Unido	2011	499	5.182	9,63	63.022.532
Austria	2012	321	3.710	8,65	8.408.121
Bélgica	2012	282	4.097	6,88	11.094.850
Bulgaria	2012	85	223	38,12	7.327.224
Chipre	2012	56	176	31,82	862.011
República Checa	2012	322	2.812	11,45	10.505.445
Dinamarca	2012	198	2.519	7,86	5.580.516
Estonia	2012	24	305	7,87	1.325.217
Finlandia	2012	196	3.162	6,20	5.401.267
Francia	2012	952	9.563	9,96	65.276.983
Alemania	2012	370	4.186	8,84	80.327.900
Grecia	2012	226	1.393	16,22	11.086.406
Hungría	2012	246	1.411	17,43	9.931.925
Islandia	2012	7	138	5,07	319.575
Irlanda	2012	210	2.288	9,18	4.582.707
Italia	2012	788	2.997	26,29	59.394.207
Letonia	2012	20	154	12,99	2.044.813
Lituania	2012	22	462	4,76	3.003.641
Luxemburgo	2012	38	334	11,38	524.853
Malta	2012	30	216	13,89	417.546
Holanda	2012	280	4.702	5,95	16.730.348
Noruega	2012	148	3.019	4,90	4.985.870
Polonia	2012	134	1.037	12,92	38.063.792
Portugal	2012	291	2.154	13,51	10.542.398
Rumania	2012	48	191	25,13	20.095.996
Eslovenia	2012	111	1.168	9,50	2.055.496
España	2012	766	5.672	13,50	46.818.219
Reino Unido	2012	744	5.663	13,14	63.495.303
Austria	2013	431	4.376	9,85	8.451.860
Bélgica	2013	324	4.051	8,00	11.161.642
Bulgaria	2013	74	187	39,57	7.284.552
Chipre	2013	63	162	38,89	865.878
República Checa	2013	387	2.954	13,10	10.516.125
Dinamarca	2013	198	2.451	8,08	5.602.628
Estonia	2013	25	340	7,35	1.320.174
Finlandia	2013	263	3.720	7,07	5.426.674
Francia	2013	967	10.154	9,52	65.600.350
Alemania	2013	573	5.335	10,74	80.523.746

Grecia	2013	216	1.255	17,21	11.003.615
Hungria	2013	271	1.437	18,86	9.908.798
Islandia	2013	6	121	4,96	321.857
Irlanda	2013	264	2.480	10,65	4.591.087
Italia	2013	1.045	3.990	26,19	59.685.227
Letonia	2013	19	136	13,97	2.023.825
Lituania	2013	33	434	7,60	2.971.905
Luxemburgo	2013	32	301	10,63	537.039
Malta	2013	22	248	8,87	421.364
Holanda	2013	276	4.740	5,82	16.779.575
Noruega	2013	170	3.077	5,52	5.051.275
Polonia	2013	113	1.036	10,91	38.062.535
Portugal	2013	400	2.678	14,94	10.487.289
Rumania	2013	68	298	22,82	20.020.074
Eslovenia	2013	107	1.224	8,74	2.058.821
España	2013	789	5.932	13,30	46.727.890
Reino Unido	2013	969	6.586	14,71	63.905.297
Austria	2014	444	4.739	9,37	8.506.889
Bélgica	2014	273	2.802	9,74	11.203.992
Bulgaria	2014	88	218	40,37	7.245.677
Chipre	2014	44	153	28,76	858.000
República Checa	2014	416	2.978	13,97	10.512.419
Dinamarca	2014	309	4.410	7,01	5.627.235
Estonia	2014	38	410	9,27	1.315.819
Finlandia	2014	218	4.009	5,44	5.451.270
Francia	2014	1.029	10.349	9,94	65.889.148
Alemania	2014	658	6.246	10,53	80.767.463
Grecia	2014	236	1.122	21,03	10.926.807
Hungria	2014	266	1.619	16,43	9.877.365
Islandia	2014	5	152	3,29	325.671
Irlanda	2014	289	2.691	10,74	4.605.501
Italia	2014	1.059	3.694	28,67	60.782.668
Letonia	2014	18	165	10,91	2.001.468
Lituania	2014	48	594	8,08	2.943.472
Luxemburgo	2014	44	368	11,96	549.680
Malta	2014	30	279	10,75	425.384
Holanda	2014	369	6.497	5,68	16.829.289
Noruega	2014	198	3.421	5,79	5.107.970
Polonia	2014	114	1.085	10,51	38.017.856
Portugal	2014	825	5.024	16,42	10.427.301
Rumania	2014	90	306	29,41	19.947.311
Eslovenia	2014	155	1.216	12,75	2.061.085
España	2014	718	5.821	12,33	46.512.199
Reino Unido	2014	642	6.221	10,32	64.351.155
Austria	2015	474	4900	9,67	8.576.261
Bélgica	2015	251	2593	9,68	11.208.986
Bulgaria	2015	79	205	38,54	7.202.198
Chipre	2015	35	123	28,46	847.008
República Checa	2015	460	3172	14,50	10.538.275
Dinamarca	2015	341	4561	7,48	5.659.715
Estonia	2015	28	246	11,38	1.313.271
Finlandia	2015	263	4342	6,06	5.471.753
Francia	2015	1213	11051	10,98	66.415.161
Alemania	2015	905	8724	10,37	81.197.537
Grecia	2015	241	1215	19,84	10.858.018
Hungria	2015	339	2026	16,73	9.855.571
Islandia	2015	3	173	1,73	329.100
Irlanda	2015	300	2638	11,37	4.628.949
Italia	2015	1682	5592	30,08	60.795.612
Letonia	2015	36	201	17,91	1.986.096
Lituania	2015	93	581	16,01	2.921.262
Luxemburgo	2015	44	347	12,68	562.958

Malta	2015	28	238	11,76	429.344
Holanda	2015	307	5378	5,71	16.900.726
Noruega	2015	199	3301	6,03	5.166.493
Polonia	2015	192	1610	11,93	38.005.614
Portugal	2015	865	5376	16,09	10.374.822
Rumania	2015	99	369	26,83	19.870.647
Eslovenia	2015	181	1326	13,65	2.062.874
España	2015	747	6428	11,62	46.449.565
Reino Unido	2015	582	5169	11,26	64.875.165

5. Resistencia a C3G en *K. pneumoniae* desde 2006 a 2015 en la Unión Europea. Muestras resistentes (R) y total de muestras (N) analizadas en EARS-Net. Población de los estados miembros (EUROSTAT).

País	Año	Muestras resistentes (R)	Muestras totales (N)	% R/N	Población
Austria	2006	26	431	6,03	8.254.298
Bulgaria	2006	33	55	60,00	7.629.371
Chipre	2006	7	26	26,92	744.013
República Checa	2006	393	1.130	34,78	10.223.577
Dinamarca	2006	16	430	3,72	5.427.459
Estonia	2006	4	47	8,51	1.350.700
Finlandia	2006	2	228	0,88	5.255.580
Francia	2006	59	963	6,13	63.229.635
Alemania	2006	20	147	13,61	82.437.995
Grecia	2006	487	841	57,91	11.004.716
Hungría	2006	61	301	20,27	10.076.581
Islandia	2006	0	13	0,00	299.891
Irlanda	2006	17	199	8,54	4.208.156
Italia	2006	105	320	32,81	58.064.214
Letonia	2006	10	28	35,71	2.227.874
Lituania	2006	8	35	22,86	3.289.835
Luxemburgo	2006	2	21	9,52	469.086
Malta	2006	2	32	6,25	404.999
Holanda	2006	14	397	3,53	16.334.210
Noruega	2006	4	263	1,52	4.640.219
Polonia	2006	16	42	38,10	38.157.055
Portugal	2006	63	303	20,79	10.511.988
Rumania	2006	30	32	93,75	21.257.016
Eslovenia	2006	35	145	24,14	2.003.358
España	2006	53	562	9,43	44.009.971
Reino Unido	2006	33	296	11,15	60.620.361
Austria	2007	36	440	8,18	8.282.984
Bulgaria	2007	16	29	55,17	7.572.673
Chipre	2007	12	39	30,77	757.916
República Checa	2007	563	1.230	45,77	10.254.233
Dinamarca	2007	51	492	10,37	5.447.084
Estonia	2007	2	63	3,17	1.342.920
Finlandia	2007	4	272	1,47	5.276.955
Francia	2007	117	1.161	10,08	63.645.065
Alemania	2007	11	173	6,36	82.314.906
Grecia	2007	601	972	61,83	11.036.008
Hungría	2007	80	317	25,24	10.066.158
Islandia	2007	0	27	0,00	307.672
Irlanda	2007	18	236	7,63	4.340.118
Italia	2007	128	367	34,88	58.223.744
Letonia	2007	12	27	44,44	2.208.840
Lituania	2007	11	41	26,83	3.249.983
Luxemburgo	2007	1	51	1,96	476.187

Malta	2007	2	28	7,14	405.616
Holanda	2007	30	423	7,09	16.357.992
Noruega	2007	5	320	1,56	4.681.134
Polonia	2007	11	32	34,38	38.125.479
Portugal	2007	57	345	16,52	10.532.588
Rumania	2007	24	30	80,00	21.130.503
Eslovenia	2007	47	170	27,65	2.010.377
España	2007	59	613	9,62	44.784.666
Reino Unido	2007	41	327	12,54	61.073.279
Austria	2008	46	579	7,94	8.307.989
Bulgaria	2008	36	49	73,47	7.518.002
Chipre	2008	22	62	35,48	776.333
República Checa	2008	712	1.493	47,69	10.343.422
Dinamarca	2008	57	620	9,19	5.475.791
Estonia	2008	8	69	11,59	1.338.440
Finlandia	2008	5	288	1,74	5.300.484
Francia	2008	173	1.138	15,20	64.007.193
Alemania	2008	27	235	11,49	82.217.837
Grecia	2008	710	1.080	65,74	11.060.937
Hungría	2008	129	369	34,96	10.045.401
Islandia	2008	1	24	4,17	315.459
Irlanda	2008	33	305	10,82	4.457.765
Italia	2008	109	280	38,93	58.652.875
Letonia	2008	23	40	57,50	2.191.810
Lituania	2008	19	53	35,85	3.212.605
Luxemburgo	2008	10	52	19,23	483.799
Malta	2008	0	36	0,00	407.832
Holanda	2008	35	462	7,58	16.405.399
Noruega	2008	6	349	1,72	4.737.171
Polonia	2008	7	19	36,84	38.115.641
Portugal	2008	137	533	25,70	10.553.339
Rumania	2008	2	4	50,00	20.635.460
Eslovenia	2008	41	157	26,11	2.010.269
España	2008	76	639	11,89	45.668.939
Reino Unido	2008	20	298	6,71	61.571.647
Austria	2009	47	615	7,64	8.335.003
Bulgaria	2009	66	95	69,47	7.467.119
Chipre	2009	22	53	41,51	796.930
República Checa	2009	737	1.415	52,08	10.425.783
Dinamarca	2009	70	623	11,24	5.511.451
Estonia	2009	10	58	17,24	1.335.740
Finlandia	2009	5	367	1,36	5.326.314
Francia	2009	257	1.378	18,65	64.350.226
Alemania	2009	62	471	13,16	82.002.356
Grecia	2009	1.122	1.634	68,67	11.094.745
Hungría	2009	138	359	38,44	10.030.975
Islandia	2009	0	27	0,00	319.368
Irlanda	2009	35	314	11,15	4.521.322
Italia	2009	101	272	37,13	59.000.586
Letonia	2009	24	44	54,55	2.162.834
Lituania	2009	38	67	56,72	3.183.856
Luxemburgo	2009	7	28	25,00	493.500
Malta	2009	0	38	0,00	410.926
Holanda	2009	22	400	5,50	16.485.787
Noruega	2009	11	396	2,78	4.799.252
Polonia	2009	70	143	48,95	38.135.876
Portugal	2009	153	556	27,52	10.563.014
Rumania	2009	11	17	64,71	20.440.290
Eslovenia	2009	59	189	31,22	2.032.362
España	2009	70	628	11,15	46.239.273
Reino Unido	2009	47	655	7,18	62.042.343
Austria	2010	91	720	12,64	8.351.643

Bulgaria	2010	96	127	75,59	7.421.766
Chipre	2010	23	67	34,33	819.140
República Checa	2010	609	1.263	48,22	10.462.088
Dinamarca	2010	59	559	10,55	5.534.738
Estonia	2010	14	81	17,28	1.333.290
Finlandia	2010	16	397	4,03	5.351.427
Francia	2010	275	1.542	17,83	64.658.856
Alemania	2010	61	478	12,76	81.802.257
Grecia	2010	1.258	1.686	74,61	11.119.289
Hungría	2010	235	512	45,90	10.014.324
Islandia	2010	1	27	3,70	317.630
Irlanda	2010	27	318	8,49	4.549.428
Italia	2010	326	701	46,50	59.190.143
Letonia	2010	35	64	54,69	2.120.504
Lituania	2010	41	81	50,62	3.141.976
Luxemburgo	2010	3	59	5,08	502.066
Malta	2010	7	57	12,28	414.027
Holanda	2010	46	641	7,18	16.574.989
Noruega	2010	10	479	2,09	4.858.199
Polonia	2010	92	232	39,66	38.022.869
Portugal	2010	164	580	28,28	10.573.479
Rumania	2010	12	17	70,59	20.294.683
Eslovenia	2010	44	196	22,45	2.046.976
España	2010	119	1.161	10,25	46.486.619
Reino Unido	2010	72	743	9,69	62.510.197
Austria	2011	106	795	13,33	8.375.164
Bulgaria	2011	98	121	80,99	7.369.431
Chipre	2011	34	83	40,96	839.751
República Checa	2011	621	1.287	48,25	10.486.731
Dinamarca	2011	71	637	11,15	5.560.628
Estonia	2011	17	43	39,53	1.329.660
Finlandia	2011	10	404	2,48	5.375.276
Francia	2011	419	1.654	25,33	64.978.721
Alemania	2011	65	519	12,52	80.222.065
Grecia	2011	1.262	1.665	75,80	11.123.392
Hungría	2011	229	431	53,13	9.985.722
Islandia	2011	2	26	7,69	318.452
Irlanda	2011	23	304	7,57	4.570.881
Italia	2011	288	627	45,93	59.364.690
Letonia	2011	25	65	38,46	2.074.605
Lituania	2011	83	137	60,58	3.052.588
Luxemburgo	2011	17	48	35,42	511.840
Malta	2011	7	52	13,46	414.989
Holanda	2011	58	720	8,06	16.655.799
Noruega	2011	12	421	2,85	4.920.305
Polonia	2011	166	278	59,71	38.062.718
Portugal	2011	218	616	35,39	10.572.721
Rumania	2011	11	25	44,00	20.199.059
Eslovenia	2011	70	232	30,17	2.050.189
España	2011	153	1.145	13,36	46.667.174
Reino Unido	2011	50	935	5,35	63.022.532
Austria	2012	101	859	11,76	8.408.121
Bulgaria	2012	95	127	74,80	7.327.224
Chipre	2012	15	65	23,08	862.011
República Checa	2012	716	1.399	51,18	10.505.445
Dinamarca	2012	65	621	10,47	5.580.516
Estonia	2012	16	90	17,78	1.325.217
Finlandia	2012	9	536	1,68	5.401.267
Francia	2012	387	1.711	22,62	65.276.983
Alemania	2012	86	664	12,95	80.327.900
Grecia	2012	1.034	1.459	70,87	11.086.406
Hungría	2012	215	500	43,00	9.931.925

Islandia	2012	3	14	21,43	319.575
Irlanda	2012	31	326	9,51	4.582.707
Italia	2012	408	852	47,89	59.394.207
Letonia	2012	49	78	62,82	2.044.813
Lituania	2012	119	186	63,98	3.003.641
Luxemburgo	2012	17	50	34,00	524.853
Malta	2012	15	57	26,32	417.546
Holanda	2012	46	683	6,73	16.730.348
Noruega	2012	20	621	3,22	4.985.870
Polonia	2012	219	362	60,50	38.063.792
Portugal	2012	302	781	38,67	10.542.398
Rumania	2012	62	102	60,78	20.095.996
Eslovenia	2012	72	254	28,35	2.055.496
España	2012	193	1.153	16,74	46.818.219
Reino Unido	2012	110	931	11,82	63.495.303
Austria	2013	101	941	10,73	8.451.860
Bulgaria	2013	96	138	69,57	7.284.552
Chipre	2013	21	68	30,88	865.878
República Checa	2013	671	1.291	51,98	10.516.125
Dinamarca	2013	61	529	11,53	5.602.628
Estonia	2013	21	90	23,33	1.320.174
Finlandia	2013	12	550	2,18	5.426.674
Francia	2013	543	1.938	28,02	65.600.350
Alemania	2013	123	766	16,06	80.523.746
Grecia	2013	847	1.208	70,12	11.003.615
Hungría	2013	208	557	37,34	9.908.798
Islandia	2013	0	30	0,00	321.857
Irlanda	2013	61	316	19,30	4.591.087
Italia	2013	794	1.441	55,10	59.685.227
Letonia	2013	61	92	66,30	2.023.825
Lituania	2013	64	145	44,14	2.971.905
Luxemburgo	2013	18	53	33,96	537.039
Malta	2013	19	69	27,54	421.364
Holanda	2013	48	644	7,45	16.779.575
Noruega	2013	26	645	4,03	5.051.275
Polonia	2013	245	376	65,16	38.062.535
Portugal	2013	337	911	36,99	10.487.289
Rumania	2013	144	214	67,29	20.020.074
Eslovenia	2013	71	245	28,98	2.058.821
España	2013	246	1.241	19,82	46.727.890
Reino Unido	2013	147	1.077	13,65	63.905.297
Austria	2014	82	996	8,23	8.506.889
Bulgaria	2014	113	151	74,83	7.245.677
Chipre	2014	26	80	32,50	858.000
República Checa	2014	733	1.383	53,00	10.512.419
Dinamarca	2014	70	925	7,57	5.627.235
Estonia	2014	28	135	20,74	1.315.819
Finlandia	2014	14	582	2,41	5.451.270
Francia	2014	648	2.192	29,56	65.889.148
Alemania	2014	128	1.006	12,72	80.767.463
Grecia	2014	792	1.092	72,53	10.926.807
Hungría	2014	229	644	35,56	9.877.365
Islandia	2014	0	28	0,00	325.671
Irlanda	2014	41	354	11,58	4.605.501
Italia	2014	745	1.319	56,48	60.782.668
Letonia	2014	55	104	52,88	2.001.468
Lituania	2014	81	154	52,60	2.943.472
Luxemburgo	2014	23	66	34,85	549.680
Malta	2014	30	101	29,70	425.384
Holanda	2014	50	911	5,49	16.829.289
Noruega	2014	44	746	5,90	5.107.970
Polonia	2014	317	465	68,17	38.017.856

Portugal	2014	700	1.712	40,89	10.427.301
Rumania	2014	189	256	73,83	19.947.311
Eslovenia	2014	62	233	26,61	2.061.085
España	2014	228	1.265	18,02	46.512.199
Reino Unido	2014	91	978	9,30	64.351.155
Austria	2015	88	1.050	8,38	8.576.261
Bulgaria	2015	72	96	75,00	7.202.198
Chipre	2015	27	62	43,55	847.008
República Checa	2015	767	1.417	54,13	10.538.275
Dinamarca	2015	72	929	7,75	5.659.715
Estonia	2015	22	93	23,66	1.313.271
Finlandia	2015	19	644	2,95	5.471.753
Francia	2015	714	2.338	30,54	66.415.161
Alemania	2015	154	1.518	10,14	81.197.537
Grecia	2015	824	1.185	69,54	10.858.018
Hungría	2015	262	704	37,22	9.855.571
Islandia	2015	0	36	0,00	329.100
Irlanda	2015	57	387	14,73	4.628.949
Italia	2015	1.117	1.999	55,88	60.795.612
Letonia	2015	54	115	46,96	1.986.096
Lituania	2015	92	178	51,69	2.921.262
Luxemburgo	2015	17	60	28,33	562.958
Malta	2015	14	88	15,91	429.344
Holanda	2015	78	908	8,59	16.900.726
Noruega	2015	35	701	4,99	5.166.493
Polonia	2015	434	676	64,20	38.005.614
Portugal	2015	846	2.094	40,40	10.374.822
Rumania	2015	191	270	70,74	19.870.647
Eslovenia	2015	54	237	22,78	2.062.874
España	2015	303	1.491	20,32	46.449.565
Reino Unido	2015	96	916	10,48	64.875.165

6. Resistencia a C3G en *P. aeruginosa* desde 2006 a 2015 en la Unión Europea. Muestras resistentes (R) y total de muestras (N) analizadas en EARS-Net. Población de los estados miembros (EUROSTAT).

País	Año	Muestras resistentes (R)	Muestras totales (N)	% R/N	Población
Austria	2006	33	369	8,94	8.254.298
Bulgaria	2006	4	30	13,33	7.629.371
Chipre	2006	9	37	24,32	744.013
República Checa	2006	149	489	30,47	10.223.577
Estonia	2006	3	41	7,32	1.350.700
Finlandia	2006	5	161	3,11	5.255.580
Francia	2006	57	952	5,99	63.229.635
Alemania	2006	19	162	11,73	82.437.995
Grecia	2006	273	800	34,13	11.004.716
Hungría	2006	43	544	7,90	10.076.581
Islandia	2006	0	9	0,00	299.891
Irlanda	2006	7	123	5,69	4.208.156
Italia	2006	34	173	19,65	58.064.214
Letonia	2006	4	14	28,57	2.227.874
Lituania	2006	4	13	30,77	3.289.835
Luxemburgo	2006	2	20	10,00	469.086
Malta	2006	15	50	30,00	404.999
Holanda	2006	15	326	4,60	16.334.210
Noruega	2006	5	96	5,21	4.640.219
Polonia	2006	15	36	41,67	38.157.055
Portugal	2006	51	264	19,32	10.511.988

Rumania	2006	0	2	0,00	21.257.016
Eslovenia	2006	6	72	8,33	2.003.358
España	2006	29	400	7,25	44.009.971
Reino Unido	2006	9	288	3,13	60.620.361
Austria	2007	19	377	5,04	8.282.984
Bulgaria	2007	3	14	21,43	7.572.673
Chipre	2007	8	52	15,38	757.916
República Checa	2007	170	517	32,88	10.254.233
Estonia	2007	3	45	6,67	1.342.920
Finlandia	2007	10	183	5,46	5.276.955
Francia	2007	85	1.257	6,76	63.645.065
Alemania	2007	32	193	16,58	82.314.906
Grecia	2007	309	781	39,56	11.036.008
Hungría	2007	47	514	9,14	10.066.158
Islandia	2007	0	11	0,00	307.672
Irlanda	2007	9	165	5,45	4.340.118
Italia	2007	43	169	25,44	58.223.744
Letonia	2007	2	16	12,50	2.208.840
Lituania	2007	0	21	0,00	3.249.983
Luxemburgo	2007	4	36	11,11	476.187
Malta	2007	1	36	2,78	405.616
Holanda	2007	13	338	3,85	16.357.992
Noruega	2007	3	105	2,86	4.681.134
Polonia	2007	14	66	21,21	38.125.479
Portugal	2007	54	339	15,93	10.532.588
Rumania	2007	0	3	0,00	21.130.503
Eslovenia	2007	6	88	6,82	2.010.377
España	2007	43	447	9,62	44.784.666
Reino Unido	2007	23	320	7,19	61.073.279
Austria	2008	31	477	6,50	8.307.989
Bulgaria	2008	12	22	54,55	7.518.002
Chipre	2008	4	43	9,30	776.333
República Checa	2008	250	568	44,01	10.343.422
Estonia	2008	5	40	12,50	1.338.440
Finlandia	2008	8	175	4,57	5.300.484
Francia	2008	91	1.134	8,02	64.007.193
Alemania	2008	13	167	7,78	82.217.837
Grecia	2008	331	884	37,44	11.060.937
Hungría	2008	58	511	11,35	10.045.401
Islandia	2008	0	7	0,00	315.459
Irlanda	2008	8	187	4,28	4.457.765
Italia	2008	37	153	24,18	58.652.875
Letonia	2008	4	11	36,36	2.191.810
Lituania	2008	2	21	9,52	3.212.605
Luxemburgo	2008	1	33	3,03	483.799
Malta	2008	10	30	33,33	407.832
Holanda	2008	21	345	6,09	16.405.399
Noruega	2008	6	147	4,08	4.737.171
Polonia	2008	6	22	27,27	38.115.641
Portugal	2008	74	464	15,95	10.553.339
Rumania	2008	1	8	12,50	20.635.460
Eslovenia	2008	13	95	13,68	2.010.269
España	2008	59	546	10,81	45.668.939
Reino Unido	2008	10	283	3,53	61.571.647
Austria	2009	29	483	6,00	8.335.003
Bulgaria	2009	8	35	22,86	7.467.119
Chipre	2009	11	62	17,74	796.930
República Checa	2009	167	575	29,04	10.425.783
Estonia	2009	3	43	6,98	1.335.740
Finlandia	2009	11	233	4,72	5.326.314
Francia	2009	182	1.085	16,77	64.350.226
Alemania	2009	31	284	10,92	82.002.356

Grecia	2009	362	1.074	33,71	11.094.745
Hungría	2009	60	516	11,63	10.030.975
Islandia	2009	1	16	6,25	319.368
Irlanda	2009	14	232	6,03	4.521.322
Italia	2009	27	164	16,46	59.000.586
Letonia	2009	3	18	16,67	2.162.834
Lituania	2009	3	21	14,29	3.183.856
Luxemburgo	2009	5	35	14,29	493.500
Malta	2009	17	58	29,31	410.926
Holanda	2009	10	228	4,39	16.485.787
Noruega	2009	8	164	4,88	4.799.252
Polonia	2009	26	121	21,49	38.135.876
Portugal	2009	67	536	12,50	10.563.014
Rumania	2009	3	10	30,00	20.440.290
Eslovenia	2009	9	107	8,41	2.032.362
España	2009	42	544	7,72	46.239.273
Reino Unido	2009	30	547	5,48	62.042.343
Austria	2010	35	461	7,59	8.351.643
Bulgaria	2010	7	37	18,92	7.421.766
Chipre	2010	8	48	16,67	819.140
República Checa	2010	145	509	28,49	10.462.088
Estonia	2010	1	9	11,11	1.333.290
Finlandia	2010	8	281	2,85	5.351.427
Francia	2010	128	1.009	12,69	64.658.856
Alemania	2010	25	309	8,09	81.802.257
Grecia	2010	389	967	40,23	11.119.289
Hungría	2010	67	635	10,55	10.014.324
Islandia	2010	1	12	8,33	317.630
Irlanda	2010	13	216	6,02	4.549.428
Italia	2010	72	407	17,69	59.190.143
Letonia	2010	2	21	9,52	2.120.504
Lituania	2010	3	31	9,68	3.141.976
Luxemburgo	2010	0	32	0,00	502.066
Malta	2010	6	42	14,29	414.027
Holanda	2010	10	372	2,69	16.574.989
Noruega	2010	4	162	2,47	4.858.199
Polonia	2010	33	151	21,85	38.022.869
Portugal	2010	67	547	12,25	10.573.479
Rumania	2010	6	10	60,00	20.294.683
Eslovenia	2010	5	95	5,26	2.046.976
España	2010	56	749	7,48	46.486.619
Reino Unido	2010	26	533	4,88	62.510.197
Austria	2011	53	498	10,64	8.375.164
Bulgaria	2011	12	39	30,77	7.369.431
Chipre	2011	12	51	23,53	839.751
República Checa	2011	91	448	20,31	10.486.731
Estonia	2011	0	4	0,00	1.329.660
Finlandia	2011	20	215	9,30	5.375.276
Francia	2011	235	1.466	16,03	64.978.721
Alemania	2011	35	386	9,07	80.222.065
Grecia	2011	348	930	37,42	11.123.392
Hungría	2011	72	604	11,92	9.985.722
Islandia	2011	1	17	5,88	318.452
Irlanda	2011	8	181	4,42	4.570.881
Italia	2011	49	303	16,17	59.364.690
Letonia	2011	1	11	9,09	2.074.605
Lituania	2011	6	29	20,69	3.052.588
Luxemburgo	2011	3	32	9,38	511.840
Malta	2011	5	42	11,90	414.989
Holanda	2011	20	434	4,61	16.655.799
Noruega	2011	5	146	3,42	4.920.305
Polonia	2011	33	142	23,24	38.062.718

Portugal	2011	80	526	15,21	10.572.721
Rumania	2011	5	9	55,56	20.199.059
Eslovenia	2011	9	118	7,63	2.050.189
España	2011	74	836	8,85	46.667.174
Reino Unido	2011	28	578	4,84	63.022.532
Austria	2012	79	572	13,81	8.408.121
Bulgaria	2012	18	52	34,62	7.327.224
Chipre	2012	8	52	15,38	862.011
República Checa	2012	100	489	20,45	10.505.445
Estonia	2012	5	29	17,24	1.325.217
Finlandia	2012	16	317	5,05	5.401.267
Francia	2012	226	1.607	14,06	65.276.983
Alemania	2012	42	437	9,61	80.327.900
Grecia	2012	274	883	31,03	11.086.406
Hungría	2012	110	608	18,09	9.931.925
Islandia	2012	1	10	10,00	319.575
Irlanda	2012	30	210	14,29	4.582.707
Italia	2012	154	603	25,54	59.394.207
Letonia	2012	4	18	22,22	2.044.813
Lituania	2012	2	28	7,14	3.003.641
Luxemburgo	2012	1	31	3,23	524.853
Malta	2012	2	30	6,67	417.546
Holanda	2012	11	398	2,76	16.730.348
Noruega	2012	13	202	6,44	4.985.870
Polonia	2012	37	163	22,70	38.063.792
Portugal	2012	90	587	15,33	10.542.398
Rumania	2012	20	39	51,28	20.095.996
Eslovenia	2012	9	134	6,72	2.055.496
España	2012	75	839	8,94	46.818.219
Reino Unido	2012	25	634	3,94	63.495.303
Austria	2013	58	608	9,54	8.451.860
Bulgaria	2013	7	56	12,50	7.284.552
Chipre	2013	6	47	12,77	865.878
República Checa	2013	118	516	22,87	10.516.125
Estonia	2013	0	19	0,00	1.320.174
Finlandia	2013	16	322	4,97	5.426.674
Francia	2013	215	1.868	11,51	65.600.350
Alemania	2013	64	628	10,19	80.523.746
Grecia	2013	237	849	27,92	11.003.615
Hungría	2013	139	662	21,00	9.908.798
Islandia	2013	0	11	0,00	321.857
Irlanda	2013	16	204	7,84	4.591.087
Italia	2013	171	722	23,68	59.685.227
Letonia	2013	6	25	24,00	2.023.825
Lituania	2013	3	37	8,11	2.971.905
Luxemburgo	2013	4	34	11,76	537.039
Malta	2013	2	25	8,00	421.364
Holanda	2013	14	371	3,77	16.779.575
Noruega	2013	12	193	6,22	5.051.275
Polonia	2013	11	49	22,45	38.062.535
Portugal	2013	114	737	15,47	10.487.289
Rumania	2013	28	64	43,75	20.020.074
Eslovenia	2013	18	133	13,53	2.058.821
España	2013	74	825	8,97	46.727.890
Reino Unido	2013	26	695	3,74	63.905.297
Austria	2014	55	631	8,72	8.506.889
Bulgaria	2014	14	47	29,79	7.245.677
Chipre	2014	10	42	23,81	858.000
República Checa	2014	96	446	21,52	10.512.419
Estonia	2014	2	28	7,14	1.315.819
Finlandia	2014	19	307	6,19	5.451.270
Francia	2014	214	1.778	12,04	65.889.148

Alemania	2014	64	638	10,03	80.767.463
Grecia	2014	173	649	26,66	10.926.807
Hungría	2014	180	739	24,36	9.877.365
Islandia	2014	1	11	9,09	325.671
Irlanda	2014	14	175	8,00	4.605.501
Italia	2014	170	683	24,89	60.782.668
Letonia	2014	2	3	66,67	2.001.468
Lituania	2014	5	30	16,67	2.943.472
Luxemburgo	2014	1	41	2,44	549.680
Malta	2014	1	36	2,78	425.384
Holanda	2014	26	534	4,87	16.829.289
Noruega	2014	13	251	5,18	5.107.970
Polonia	2014	40	183	21,86	38.017.856
Portugal	2014	233	1.061	21,96	10.427.301
Rumanía	2014	52	88	59,09	19.947.311
Eslovenia	2014	23	112	20,54	2.061.085
España	2014	83	864	9,61	46.512.199
Reino Unido	2014	27	588	4,59	64.351.155
Austria	2015	57	577	9,88	8.576.261
Bulgaria	2015	14	52	26,92	7.202.198
Chipre	2015	2	43	4,65	847.008
República Checa	2015	91	464	19,61	10.538.275
Estonia	2015	1	7	14,29	1.313.271
Finlandia	2015	23	334	6,89	5.471.753
Francia	2015	223	1.919	11,62	66.415.161
Alemania	2015	85	938	9,06	81.197.537
Grecia	2015	128	660	19,39	10.858.018
Hungría	2015	185	763	24,25	9.855.571
Islandia	2015	0	11	0,00	329.100
Irlanda	2015	14	195	7,18	4.628.949
Italia	2015	232	1.068	21,72	60.795.612
Letonia	2015	3	13	23,08	1.986.096
Lituania	2015	8	41	19,51	2.921.262
Luxemburgo	2015	2	28	7,14	562.958
Malta	2015	2	25	8,00	429.344
Holanda	2015	22	502	4,38	16.900.726
Noruega	2015	12	216	5,56	5.166.493
Polonia	2015	72	259	27,80	38.005.614
Portugal	2015	227	1.185	19,16	10.374.822
Rumanía	2015	56	85	65,88	19.870.647
Eslovenia	2015	14	141	9,93	2.062.874
España	2015	85	816	10,42	46.449.565
Reino Unido	2015	29	472	6,14	64.875.165

7. Resistencia a carbapenemas en *E. coli* desde 2007 a 2015 en la Unión Europea. Muestras resistentes (R) y total de muestras (N) analizadas en EARS-Net. Población de los estados miembros (EUROSTAT).

País	Año	Muestras resistentes (R)	Muestras totales (N)	% R/N	Población
Austria	2.007	4	2.063	0,19	8.282.984
Bulgaria	2.007	0	78	0,00	7.572.673
Chipre	2.007	2	108	1,85	757.916
República Checa	2.007	2	887	0,23	10.254.233

Dinamarca	2.007	0	363	0,00	5.447.084
Estonia	2.007	0	155	0,00	1.342.920
Finlandia	2.007	0	1.819	0,00	5.276.955
Francia	2.007	0	7.145	0,00	63.645.065
Alemania	2.007	2	954	0,21	82.314.906
Grecia	2.007	1	1.215	0,08	11.036.008
Hungría	2.007	0	1.053	0,00	10.066.158
Irlanda	2.007	0	1.321	0,00	4.340.118
Italia	2.007	1	978	0,10	58.223.744
Letonia	2.007	0	74	0,00	2.208.840
Lituania	2.007	0	218	0,00	3.249.983
Luxemburgo	2.007	0	56	0,00	476.187
Malta	2.007	0	117	0,00	405.616
Holanda	2.007	1	1.866	0,05	16.357.992
Noruega	2.007	0	1.456	0,00	4.681.134
Polonia	2.007	0	5	0,00	38.125.479
Portugal	2.007	1	243	0,41	10.532.588
Rumania	2.007	0	58	0,00	21.130.503
Eslovenia	2.007	0	640	0,00	2.010.377
España	2.007	0	3.267	0,00	44.784.666
Suecia	2.007	0	3.099	0,00	9.113.257
Reino Unido	2.007	1	1.543	0,06	61.073.279
Austria	2.008	4	2.409	0,17	8.307.989
Bulgaria	2.008	0	118	0,00	7.518.002
Chipre	2.008	0	119	0,00	776.333
República Checa	2.008	1	2.113	0,05	10.343.422
Dinamarca	2.008	1	1.941	0,05	5.475.791
Estonia	2.008	2	226	0,88	1.338.440
Finlandia	2.008	1	2.072	0,05	5.300.484
Francia	2.008	1	7.051	0,01	64.007.193
Alemania	2.008	0	1.589	0,00	82.217.837
Grecia	2.008	5	1.442	0,35	11.060.937
Hungría	2.008	1	985	0,10	10.045.401
Irlanda	2.008	0	1.447	0,00	4.457.765
Italia	2.008	0	45	0,00	58.652.875
Letonia	2.008	0	85	0,00	2.191.810
Lituania	2.008	0	284	0,00	3.212.605
Luxemburgo	2.008	0	12	0,00	483.799
Malta	2.008	0	124	0,00	407.832
Holanda	2.008	1	2.218	0,05	16.405.399
Noruega	2.008	1	1.544	0,06	4.737.171
Polonia	2.008	0	3	0,00	38.115.641
Portugal	2.008	0	430	0,00	10.553.339
Rumania	2.008	0	55	0,00	20.635.460
Eslovenia	2.008	0	844	0,00	2.010.269
España	2.008	0	3.334	0,00	45.668.939

Suecia	2.008	0	3.154	0,00	9.182.927
Reino Unido	2.008	2	1.436	0,14	61.571.647
Austria	2.009	3	2.105	0,14	8.335.003
Bulgaria	2.009	1	151	0,66	7.467.119
Chipre	2.009	0	133	0,00	796.930
República Checa	2.009	1	1.676	0,06	10.425.783
Dinamarca	2.009	0	1.495	0,00	5.511.451
Estonia	2.009	0	240	0,00	1.335.740
Finlandia	2.009	0	2.121	0,00	5.326.314
Francia	2.009	2	7.731	0,03	64.350.226
Alemania	2.009	0	2.727	0,00	82.002.356
Grecia	2.009	13	1.810	0,72	11.094.745
Hungria	2.009	0	1.029	0,00	10.030.975
Irlanda	2.009	0	1.610	0,00	4.521.322
Italia	2.009	0	849	0,00	59.000.586
Letonia	2.009	2	85	2,35	2.162.834
Lituania	2.009	0	287	0,00	3.183.856
Luxemburgo	2.009	0	286	0,00	493.500
Malta	2.009	2	158	1,27	410.926
Holanda	2.009	0	2.362	0,00	16.485.787
Noruega	2.009	0	1.577	0,00	4.799.252
Polonia	2.009	0	556	0,00	38.135.876
Portugal	2.009	3	1.666	0,18	10.563.014
Rumania	2.009	0	11	0,00	20.440.290
Eslovenia	2.009	0	891	0,00	2.032.362
España	2.009	0	3.542	0,00	46.239.273
Suecia	2.009	0	3.485	0,00	9.256.347
Reino Unido	2.009	1	3.459	0,03	62.042.343
Austria	2.010	1	2.465	0,04	8.351.643
Bulgaria	2.010	0	146	0,00	7.421.766
Chipre	2.010	1	138	0,72	819.140
República Checa	2.010	1	1.647	0,06	10.462.088
Dinamarca	2.010	0	2.011	0,00	5.534.738
Estonia	2.010	0	225	0,00	1.333.290
Finlandia	2.010	0	2.471	0,00	5.351.427
Francia	2.010	0	8.164	0,00	64.658.856
Alemania	2.010	1	2.931	0,03	81.802.257
Grecia	2.010	6	1.519	0,39	11.119.289
Hungria	2.010	2	1.311	0,15	10.014.324
Irlanda	2.010	0	1.940	0,00	4.549.428
Italia	2.010	3	2.593	0,12	59.190.143
Letonia	2.010	0	96	0,00	2.120.504
Lituania	2.010	0	238	0,00	3.141.976
Luxemburgo	2.010	0	340	0,00	502.066
Malta	2.010	0	192	0,00	414.027
Holanda	2.010	0	3.380	0,00	16.574.989

Noruega	2.010	0	2.089	0,00	4.858.199
Polonia	2.010	1	703	0,14	38.022.869
Portugal	2.010	4	1.443	0,28	10.573.479
Rumania	2.010	0	31	0,00	20.294.683
Eslovenia	2.010	0	922	0,00	2.046.976
España	2.010	1	5.696	0,02	46.486.619
Suecia	2.010	1	3.586	0,03	9.340.682
Reino Unido	2.010	1	4.025	0,02	62.510.197
Austria	2.011	1	2.712	0,04	8.375.164
Bulgaria	2.011	0	145	0,00	7.369.431
Chipre	2.011	1	138	0,72	839.751
República Checa	2.011	0	1.675	0,00	10.486.731
Dinamarca	2.011	0	2.265	0,00	5.560.628
Estonia	2.011	0	233	0,00	1.329.660
Finlandia	2.011	0	3.020	0,00	5.375.276
Francia	2.011	2	8.503	0,02	64.978.721
Alemania	2.011	1	3.593	0,03	80.222.065
Grecia	2.011	10	1.127	0,89	11.123.392
Hungria	2.011	1	1.151	0,09	9.985.722
Irlanda	2.011	0	2.149	0,00	4.570.881
Italia	2.011	3	1.854	0,16	59.364.690
Letonia	2.011	0	131	0,00	2.074.605
Lituania	2.011	0	1	0,00	3.052.588
Luxemburgo	2.011	0	351	0,00	511.840
Malta	2.011	0	219	0,00	414.989
Holanda	2.011	0	4.405	0,00	16.655.799
Noruega	2.011	1	2.588	0,04	4.920.305
Polonia	2.011	1	1.064	0,09	38.062.718
Portugal	2.011	0	1.755	0,00	10.572.721
Rumania	2.011	0	47	0,00	20.199.059
Eslovenia	2.011	0	1.002	0,00	2.050.189
España	2.011	1	5.593	0,02	46.667.174
Suecia	2.011	0	5.949	0,00	9.415.570
Reino Unido	2.011	3	4.640	0,06	63.022.532
Austria	2.012	2	3.340	0,06	8.408.121
Bulgaria	2.012	5	191	2,62	7.327.224
Chipre	2.012	0	176	0,00	862.011
República Checa	2.012	1	1.729	0,06	10.505.445
Dinamarca	2.012	0	2.865	0,00	5.580.516
Estonia	2.012	0	252	0,00	1.325.217
Finlandia	2.012	0	3.161	0,00	5.401.267
Francia	2.012	0	9.091	0,00	65.276.983
Alemania	2.012	1	4.184	0,02	80.327.900
Grecia	2.012	20	1.396	1,43	11.086.406
Hungria	2.012	0	1.307	0,00	9.931.925
Irlanda	2.012	0	2.369	0,00	4.582.707

Italia	2.012	8	3.021	0,26	59.394.207
Letonia	2.012	0	153	0,00	2.044.813
Lituania	2.012	0	450	0,00	3.003.641
Luxemburgo	2.012	0	333	0,00	524.853
Malta	2.012	0	216	0,00	417.546
Holanda	2.012	1	4.701	0,02	16.730.348
Noruega	2.012	0	3.023	0,00	4.985.870
Polonia	2.012	0	970	0,00	38.063.792
Portugal	2.012	3	2.041	0,15	10.542.398
Rumania	2.012	0	182	0,00	20.095.996
Eslovenia	2.012	0	1.168	0,00	2.055.496
España	2.012	3	5.670	0,05	46.818.219
Suecia	2.012	1	5.532	0,02	9.482.855
Reino Unido	2.012	11	5.182	0,21	63.495.303
Austria	2.013	1	4.257	0,02	8.451.860
Bulgaria	2.013	5	176	2,84	7.284.552
Chipre	2.013	0	162	0,00	865.878
República Checa	2.013	0	1.733	0,00	10.516.125
Dinamarca	2.013	1	2.832	0,04	5.602.628
Estonia	2.013	0	283	0,00	1.320.174
Finlandia	2.013	0	3.721	0,00	5.426.674
Francia	2.013	11	9.585	0,11	65.600.350
Alemania	2.013	5	5.247	0,10	80.523.746
Grecia	2.013	17	1.256	1,35	11.003.615
Hungría	2.013	2	1.355	0,15	9.908.798
Irlanda	2.013	1	2.476	0,04	4.591.087
Italia	2.013	25	3.989	0,63	59.685.227
Letonia	2.013	0	135	0,00	2.023.825
Lituania	2.013	0	431	0,00	2.971.905
Luxemburgo	2.013	0	295	0,00	537.039
Malta	2.013	0	248	0,00	421.364
Holanda	2.013	1	4.726	0,02	16.779.575
Noruega	2.013	2	3.079	0,06	5.051.275
Polonia	2.013	0	938	0,00	38.062.535
Portugal	2.013	3	2.668	0,11	10.487.289
Rumania	2.013	0	299	0,00	20.020.074
Eslovenia	2.013	1	1.224	0,08	2.058.821
España	2.013	44	5.921	0,74	46.727.890
Suecia	2.013	2	7.347	0,03	9.555.893
Reino Unido	2.013	3	6.251	0,05	63.905.297
Austria	2.014	1	4.600	0,02	8.506.889
Bulgaria	2.014	1	197	0,51	7.245.677
Chipre	2.014	0	153	0,00	858.000
República Checa	2.014	0	1.702	0,00	10.512.419
Dinamarca	2.014	1	3.946	0,03	5.627.235
Estonia	2.014	0	254	0,00	1.315.819

Finlandia	2.014	0	4.013	0,00	5.451.270
Francia	2.014	1	9.693	0,01	65.889.148
Alemania	2.014	4	6.247	0,06	80.767.463
Grecia	2.014	13	1.122	1,16	10.926.807
Hungría	2.014	0	1.517	0,00	9.877.365
Irlanda	2.014	1	2.697	0,04	4.605.501
Italia	2.014	8	3.696	0,22	60.782.668
Letonia	2.014	0	182	0,00	2.001.468
Lituania	2.014	0	593	0,00	2.943.472
Luxemburgo	2.014	1	368	0,27	549.680
Malta	2.014	0	268	0,00	425.384
Holanda	2.014	0	6.475	0,00	16.829.289
Noruega	2.014	0	3.420	0,00	5.107.970
Polonia	2.014	2	979	0,20	38.017.856
Portugal	2.014	1	4.998	0,02	10.427.301
Rumania	2.014	2	305	0,66	19.947.311
Eslovenia	2.014	0	1.216	0,00	2.061.085
España	2.014	3	5.817	0,05	46.512.199
Suecia	2.014	0	6.298	0,00	9.644.864
Reino Unido	2.014	9	6.367	0,14	64.351.155
Austria	2.015	1	4.760	0,02	8.576.261
Bulgaria	2.015	0	182	0,00	7.202.198
Chipre	2.015	0	123	0,00	847.008
República Checa	2.015	0	1.471	0,00	10.538.275
Dinamarca	2.015	1	4.046	0,02	5.659.715
Estonia	2.015	0	219	0,00	1.313.271
Finlandia	2.015	0	4.425	0,00	5.471.753
Francia	2.015	3	10.481	0,03	66.415.161
Alemania	2.015	3	8.725	0,03	81.197.537
Grecia	2.015	14	1.215	1,15	10.858.018
Hungría	2.015	0	1.922	0,00	9.855.571
Irlanda	2.015	1	2.615	0,04	4.628.949
Italia	2.015	11	5.592	0,20	60.795.612
Letonia	2.015	0	192	0,00	1.986.096
Lituania	2.015	0	579	0,00	2.921.262
Luxemburgo	2.015	0	347	0,00	562.958
Malta	2.015	0	238	0,00	429.344
Holanda	2.015	1	5.375	0,02	16.900.726
Noruega	2.015	1	3.297	0,03	5.166.493
Polonia	2.015	2	1.499	0,13	38.005.614
Portugal	2.015	5	5.354	0,09	10.374.822
Rumania	2.015	7	368	1,90	19.870.647
Eslovenia	2.015	0	1.326	0,00	2.062.874
España	2.015	1	6.399	0,02	46.449.565
Suecia	2.015	4	5.307	0,08	9.747.355
Reino Unido	2.015	14	5.497	0,25	64.875.165

8. Resistencia a carbapenemas en *K. pneumoniae* desde 2007 a 2015 en la Unión Europea. Muestras resistentes (R) y total de muestras (N) analizadas en EARS-Net. Población de los estados miembros (EUROSTAT).

País	Año	Muestras resistentes (R)	Muestras totales (N)	% R/N	Población
Austria	2.007	0	306	0,00	8.282.984
Bulgaria	2.007	0	27	0,00	7.572.673
Chipre	2.007	1	39	2,56	757.916
Republica Checa	2.007	0	287	0,00	10.254.233
Dinamarca	2.007	0	93	0,00	5.447.084
Estonia	2.007	0	48	0,00	1.342.920
Finlandia	2.007	0	251	0,00	5.276.955
Francia	2.007	1	1.057	0,09	63.645.065
Alemania	2.007	3	173	1,73	82.314.906
Grecia	2.007	410	966	42,44	11.036.008
Hungría	2.007	0	309	0,00	10.066.158
Irlanda	2.007	0	174	0,00	4.340.118
Italia	2.007	4	360	1,11	58.223.744
Letonia	2.007	0	27	0,00	2.208.840
Lituania	2.007	0	41	0,00	3.249.983
Luxemburgo	2.007	0	19	0,00	476.187
Malta	2.007	0	28	0,00	405.616
Holanda	2.007	0	336	0,00	16.357.992
Noruega	2.007	0	274	0,00	4.681.134
Polonia	2.007	0	13	0,00	38.125.479
Portugal	2.007	0	57	0,00	10.532.588
Rumania	2.007	0	23	0,00	21.130.503
Eslovenia	2.007	0	145	0,00	2.010.377
España	2.007	0	570	0,00	44.784.666
Suecia	2.007	0	525	0,00	9.113.257
Reino Unido	2.007	1	302	0,33	61.073.279
Austria	2.008	0	397	0,00	8.307.989
Bulgaria	2.008	0	45	0,00	7.518.002
Chipre	2.008	6	62	9,68	776.333
Republica Checa	2.008	3	1.260	0,24	10.343.422
Dinamarca	2.008	1	523	0,19	5.475.791
Estonia	2.008	0	62	0,00	1.338.440
Finlandia	2.008	0	280	0,00	5.300.484
Francia	2.008	0	1.021	0,00	64.007.193
Alemania	2.008	0	231	0,00	82.217.837
Grecia	2.008	392	1.074	36,50	11.060.937

Hungria	2.008	0	360	0,00	10.045.401
Irlanda	2.008	0	230	0,00	4.457.765
Italia	2.008	6	309	1,94	58.652.875
Letonia	2.008	1	40	2,50	2.191.810
Lituania	2.008	0	53	0,00	3.212.605
Luxemburgo	2.008	0	2	0,00	483.799
Malta	2.008	0	36	0,00	407.832
Holanda	2.008	0	420	0,00	16.405.399
Noruega	2.008	2	297	0,67	4.737.171
Polonia	2.008	0	8	0,00	38.115.641
Portugal	2.008	1	138	0,72	10.553.339
Rumania	2.008	0	5	0,00	20.635.460
Eslovenia	2.008	0	157	0,00	2.010.269
España	2.008	0	586	0,00	45.668.939
Suecia	2.008	0	639	0,00	9.182.927
Reino Unido	2.008	3	242	1,24	61.571.647
Austria	2.009	0	463	0,00	8.335.003
Bulgaria	2.009	0	88	0,00	7.467.119
Chipre	2.009	9	53	16,98	796.930
Republica Checa	2.009	3	1.214	0,25	10.425.783
Dinamarca	2.009	0	504	0,00	5.511.451
Estonia	2.009	0	50	0,00	1.335.740
Finlandia	2.009	1	351	0,28	5.326.314
Francia	2.009	2	1.268	0,16	64.350.226
Alemania	2.009	0	467	0,00	82.002.356
Grecia	2.009	708	1.627	43,52	11.094.745
Hungria	2.009	2	360	0,56	10.030.975
Irlanda	2.009	0	253	0,00	4.521.322
Italia	2.009	4	304	1,32	59.000.586
Letonia	2.009	0	44	0,00	2.162.834
Lituania	2.009	0	64	0,00	3.183.856
Luxemburgo	2.009	0	27	0,00	493.500
Malta	2.009	0	38	0,00	410.926
Holanda	2.009	0	398	0,00	16.485.787
Noruega	2.009	0	352	0,00	4.799.252
Polonia	2.009	1	139	0,72	38.135.876
Portugal	2.009	4	485	0,82	10.563.014
Rumania	2.009	0	1	0,00	20.440.290
Eslovenia	2.009	1	189	0,53	2.032.362
España	2.009	1	575	0,17	46.239.273
Suecia	2.009	0	582	0,00	9.256.347
Reino Unido	2.009	1	591	0,17	62.042.343
Austria	2.010	3	509	0,59	8.351.643
Bulgaria	2.010	0	126	0,00	7.421.766
Chipre	2.010	11	67	16,42	819.140
Republica Checa	2.010	1	1.103	0,09	10.462.088

Dinamarca	2.010	0	491	0,00	5.534.738
Estonia	2.010	0	66	0,00	1.333.290
Finlandia	2.010	0	391	0,00	5.351.427
Francia	2.010	1	1.432	0,07	64.658.856
Alemania	2.010	0	464	0,00	81.802.257
Grecia	2.010	828	1.687	49,08	11.119.289
Hungria	2.010	27	491	5,50	10.014.324
Irlanda	2.010	0	301	0,00	4.549.428
Italia	2.010	111	731	15,18	59.190.143
Letonia	2.010	0	63	0,00	2.120.504
Lituania	2.010	0	43	0,00	3.141.976
Luxemburgo	2.010	0	57	0,00	502.066
Malta	2.010	0	57	0,00	414.027
Holanda	2.010	2	640	0,31	16.574.989
Noruega	2.010	0	448	0,00	4.858.199
Polonia	2.010	0	238	0,00	38.022.869
Portugal	2.010	6	443	1,35	10.573.479
Rumania	2.010	0	14	0,00	20.294.683
Eslovenia	2.010	1	195	0,51	2.046.976
España	2.010	0	1.161	0,00	46.486.619
Suecia	2.010	2	655	0,31	9.340.682
Reino Unido	2.010	1	677	0,15	62.510.197
Austria	2.011	1	610	0,16	8.375.164
Bulgaria	2.011	0	116	0,00	7.369.431
Chipre	2.011	13	83	15,66	839.751
Republica Checa	2.011	1	1.193	0,08	10.486.731
Dinamarca	2.011	0	589	0,00	5.560.628
Estonia	2.011	0	73	0,00	1.329.660
Finlandia	2.011	0	404	0,00	5.375.276
Francia	2.011	0	1.640	0,00	64.978.721
Alemania	2.011	0	512	0,00	80.222.065
Grecia	2.011	1115	1.636	68,15	11.123.392
Hungria	2.011	8	413	1,94	9.985.722
Irlanda	2.011	1	302	0,33	4.570.881
Italia	2.011	164	615	26,67	59.364.690
Letonia	2.011	0	65	0,00	2.074.605
Lituania	2.011	0	19	0,00	3.052.588
Luxemburgo	2.011	0	48	0,00	511.840
Malta	2.011	2	52	3,85	414.989
Holanda	2.011	2	722	0,28	16.655.799
Noruega	2.011	0	443	0,00	4.920.305
Polonia	2.011	2	376	0,53	38.062.718
Portugal	2.011	2	580	0,34	10.572.721
Rumania	2.011	0	10	0,00	20.199.059
Eslovenia	2.011	0	232	0,00	2.050.189
España	2.011	4	1.144	0,35	46.667.174

Suecia	2.011	0	1.099	0,00	9.415.570
Reino Unido	2.011	3	825	0,36	63.022.532
Austria	2.012	6	738	0,81	8.408.121
Bulgaria	2.012	2	108	1,85	7.327.224
Chipre	2.012	6	65	9,23	862.011
Republica Checa	2.012	4	1.307	0,31	10.505.445
Dinamarca	2.012	2	680	0,29	5.580.516
Estonia	2.012	1	79	1,27	1.325.217
Finlandia	2.012	0	536	0,00	5.401.267
Francia	2.012	8	1.627	0,49	65.276.983
Alemania	2.012	0	661	0,00	80.327.900
Grecia	2.012	883	1.460	60,48	11.086.406
Hungria	2.012	14	481	2,91	9.931.925
Irlanda	2.012	0	338	0,00	4.582.707
Italia	2.012	246	845	29,11	59.394.207
Letonia	2.012	0	77	0,00	2.044.813
Lituania	2.012	0	185	0,00	3.003.641
Luxemburgo	2.012	0	48	0,00	524.853
Malta	2.012	2	57	3,51	417.546
Holanda	2.012	1	684	0,15	16.730.348
Noruega	2.012	3	623	0,48	4.985.870
Polonia	2.012	3	359	0,84	38.063.792
Portugal	2.012	5	749	0,67	10.542.398
Rumania	2.012	14	102	13,73	20.095.996
Eslovenia	2.012	1	254	0,39	2.055.496
España	2.012	9	1.152	0,78	46.818.219
Suecia	2.012	0	976	0,00	9.482.855
Reino Unido	2.012	4	888	0,45	63.495.303
Austria	2.013	11	910	1,21	8.451.860
Bulgaria	2.013	0	129	0,00	7.284.552
Chipre	2.013	4	68	5,88	865.878
Republica Checa	2.013	6	1.133	0,53	10.516.125
Dinamarca	2.013	1	645	0,16	5.602.628
Estonia	2.013	2	74	2,70	1.320.174
Finlandia	2.013	0	550	0,00	5.426.674
Francia	2.013	12	1.842	0,65	65.600.350
Alemania	2.013	5	743	0,67	80.523.746
Grecia	2.013	718	1.209	59,39	11.003.615
Hungria	2.013	9	530	1,70	9.908.798
Irlanda	2.013	1	317	0,32	4.591.087
Italia	2.013	499	1.453	34,34	59.685.227
Letonia	2.013	0	92	0,00	2.023.825
Lituania	2.013	0	144	0,00	2.971.905
Luxemburgo	2.013	1	53	1,89	537.039
Malta	2.013	4	69	5,80	421.364
Holanda	2.013	1	646	0,15	16.779.575

Noruega	2.013	1	645	0,16	5.051.275
Polonia	2.013	3	370	0,81	38.062.535
Portugal	2.013	16	904	1,77	10.487.289
Rumania	2.013	44	215	20,47	20.020.074
Eslovenia	2.013	1	245	0,41	2.058.821
España	2.013	20	1.241	1,61	46.727.890
Suecia	2.013	0	1.269	0,00	9.555.893
Reino Unido	2.013	5	1.051	0,48	63.905.297
Austria	2.014	6	971	0,62	8.506.889
Bulgaria	2.014	10	139	7,19	7.245.677
Chipre	2.014	4	80	5,00	858.000
Republica Checa	2.014	1	1.148	0,09	10.512.419
Dinamarca	2.014	2	830	0,24	5.627.235
Estonia	2.014	0	92	0,00	1.315.819
Finlandia	2.014	0	583	0,00	5.451.270
Francia	2.014	10	2.103	0,48	65.889.148
Alemania	2.014	7	1.006	0,70	80.767.463
Grecia	2.014	678	1.088	62,32	10.926.807
Hungria	2.014	7	621	1,13	9.877.365
Irlanda	2.014	2	353	0,57	4.605.501
Italia	2.014	433	1.315	32,93	60.782.668
Letonia	2.014	2	118	1,69	2.001.468
Lituania	2.014	2	154	1,30	2.943.472
Luxemburgo	2.014	1	66	1,52	549.680
Malta	2.014	9	99	9,09	425.384
Holanda	2.014	2	903	0,22	16.829.289
Noruega	2.014	0	746	0,00	5.107.970
Polonia	2.014	6	451	1,33	38.017.856
Portugal	2.014	30	1.701	1,76	10.427.301
Rumania	2.014	81	257	31,52	19.947.311
Eslovenia	2.014	2	233	0,86	2.061.085
España	2.014	29	1.266	2,29	46.512.199
Suecia	2.014	0	978	0,00	9.644.864
Reino Unido	2.014	9	1.069	0,84	64.351.155
Austria	2.015	8	1.022	0,78	8.576.261
Bulgaria	2.015	3	95	3,16	7.202.198
Chipre	2.015	8	62	12,90	847.008
Republica Checa	2.015	3	1.100	0,27	10.538.275
Dinamarca	2.015	0	846	0,00	5.659.715
Estonia	2.015	0	56	0,00	1.313.271
Finlandia	2.015	0	658	0,00	5.471.753
Francia	2.015	11	2.244	0,49	66.415.161
Alemania	2.015	2	1.520	0,13	81.197.537
Grecia	2.015	734	1.185	61,94	10.858.018
Hungria	2.015	1	687	0,15	9.855.571
Irlanda	2.015	2	389	0,51	4.628.949

Italia	2.015	670	1.999	33,52	60.795.612
Letonia	2.015	0	112	0,00	1.986.096
Lituania	2.015	0	177	0,00	2.921.262
Luxemburgo	2.015	0	60	0,00	562.958
Malta	2.015	4	88	4,55	429.344
Holanda	2.015	1	907	0,11	16.900.726
Noruega	2.015	1	700	0,14	5.166.493
Polonia	2.015	3	660	0,45	38.005.614
Portugal	2.015	70	2.085	3,36	10.374.822
Rumania	2.015	67	271	24,72	19.870.647
Eslovenia	2.015	3	237	1,27	2.062.874
España	2.015	32	1.483	2,16	46.449.565
Suecia	2.015	0	900	0,00	9.747.355
Reino Unido	2.015	4	962	0,42	64.875.165

9. Resistencia a carbapenemas en *P. aeruginosa* desde 2007 a 2015 en la Unión Europea. Muestras resistentes (R) y total de muestras (N) analizadas en EARS-Net. Población de los estados miembros (EUROSTAT).

País	Año	Muestras resistentes (R)	Muestras totales (N)	% R/N	Población
Austria	2.007	47	408	11,52	8.282.984
Bulgaria	2.007	1	14	7,14	7.572.673
Chipre	2.007	10	52	19,23	757.916
República Checa	2.007	186	517	35,98	10.254.233
Dinamarca	2.007	7	309	2,27	5.447.084
Estonia	2.007	8	45	17,78	1.342.920
Finlandia	2.007	15	176	8,52	5.276.955
Francia	2.007	184	1.302	14,13	63.645.065
Alemania	2.007	44	197	22,34	82.314.906
Grecia	2.007	373	798	46,74	11.036.008
Hungría	2.007	95	507	18,74	10.066.158
Islandia	2.007	0	11	0,00	307.672
Irlanda	2.007	14	160	8,75	4.340.118
Italia	2.007	49	184	26,63	58.223.744
Letonia	2.007	1	16	6,25	2.208.840
Lituania	2.007	6	20	30,00	3.249.983
Luxemburgo	2.007	2	10	20,00	476.187
Malta	2.007	4	36	11,11	405.616
Holanda	2.007	7	298	2,35	16.357.992
Noruega	2.007	9	97	9,28	4.681.134
Polonia	2.007	12	67	17,91	38.125.479
Portugal	2.007	48	323	14,86	10.532.588
Rumanía	2.007	0	4	0,00	21.130.503

Eslovenia	2.007	17	88	19,32	2.010.377
España	2.007	67	441	15,19	44.784.666
Suecia	2.007	23	324	7,10	9.113.257
Reino Unido	2.007	26	261	9,96	61.073.279
Austria	2.008	55	507	10,85	8.307.989
Bulgaria	2.008	4	23	17,39	7.518.002
Chipre	2.008	8	43	18,60	776.333
República Checa	2.008	163	564	28,90	10.343.422
Dinamarca	2.008	4	340	1,18	5.475.791
Estonia	2.008	12	40	30,00	1.338.440
Finlandia	2.008	11	175	6,29	5.300.484
Francia	2.008	174	1.223	14,23	64.007.193
Alemania	2.008	18	167	10,78	82.217.837
Grecia	2.008	446	916	48,69	11.060.937
Hungría	2.008	128	494	25,91	10.045.401
Islandia	2.008	0	7	0,00	315.459
Irlanda	2.008	11	175	6,29	4.457.765
Italia	2.008	53	161	32,92	58.652.875
Letonia	2.008	4	10	40,00	2.191.810
Lituania	2.008	5	21	23,81	3.212.605
Luxemburgo	2.008	2	8	25,00	483.799
Malta	2.008	9	30	30,00	407.832
Holanda	2.008	22	345	6,38	16.405.399
Noruega	2.008	10	146	6,85	4.737.171
Polonia	2.008	3	22	13,64	38.115.641
Portugal	2.008	76	430	17,67	10.553.339
Rumanía	2.008	1	8	12,50	20.635.460
Eslovenia	2.008	15	95	15,79	2.010.269
España	2.008	72	547	13,16	45.668.939
Suecia	2.008	11	279	3,94	9.182.927
Reino Unido	2.008	16	251	6,37	61.571.647
Austria	2.009	45	513	8,77	8.335.003
Bulgaria	2.009	8	34	23,53	7.467.119
Chipre	2.009	5	61	8,20	796.930
República Checa	2.009	166	575	28,87	10.425.783
Dinamarca	2.009	10	347	2,88	5.511.451
Estonia	2.009	5	29	17,24	1.335.740
Finlandia	2.009	18	229	7,86	5.326.314
Francia	2.009	212	1.219	17,39	64.350.226
Alemania	2.009	30	283	10,60	82.002.356
Grecia	2.009	482	1.095	44,02	11.094.745
Hungría	2.009	138	516	26,74	10.030.975
Islandia	2.009	0	16	0,00	319.368
Irlanda	2.009	19	224	8,48	4.521.322
Italia	2.009	58	188	30,85	59.000.586
Letonia	2.009	1	14	7,14	2.162.834

Lituania	2.009	4	21	19,05	3.183.856
Luxemburgo	2.009	5	33	15,15	493.500
Malta	2.009	12	58	20,69	410.926
Holanda	2.009	7	234	2,99	16.485.787
Noruega	2.009	9	166	5,42	4.799.252
Polonia	2.009	36	142	25,35	38.135.876
Portugal	2.009	85	520	16,35	10.563.014
Rumanía	2.009	6	13	46,15	20.440.290
Eslovenia	2.009	16	107	14,95	2.032.362
España	2.009	87	540	16,11	46.239.273
Suecia	2.009	25	326	7,67	9.256.347
Reino Unido	2.009	41	508	8,07	62.042.343
Austria	2.010	68	473	14,38	8.351.643
Bulgaria	2.010	13	42	30,95	7.421.766
Chipre	2.010	14	48	29,17	819.140
República Checa	2.010	84	510	16,47	10.462.088
Dinamarca	2.010	11	356	3,09	5.534.738
Estonia	2.010	9	42	21,43	1.333.290
Finlandia	2.010	27	275	9,82	5.351.427
Francia	2.010	211	1.186	17,79	64.658.856
Alemania	2.010	39	311	12,54	81.802.257
Grecia	2.010	431	999	43,14	11.119.289
Hungría	2.010	159	635	25,04	10.014.324
Islandia	2.010	0	12	0,00	317.630
Irlanda	2.010	14	216	6,48	4.549.428
Italia	2.010	112	509	22,00	59.190.143
Letonia	2.010	3	21	14,29	2.120.504
Lituania	2.010	8	30	26,67	3.141.976
Luxemburgo	2.010	3	32	9,38	502.066
Malta	2.010	10	42	23,81	414.027
Holanda	2.010	10	371	2,70	16.574.989
Noruega	2.010	2	168	1,19	4.858.199
Polonia	2.010	41	167	24,55	38.022.869
Portugal	2.010	86	534	16,10	10.573.479
Rumanía	2.010	7	10	70,00	20.294.683
Eslovenia	2.010	17	89	19,10	2.046.976
España	2.010	133	749	17,76	46.486.619
Suecia	2.010	15	337	4,45	9.340.682
Reino Unido	2.010	32	493	6,49	62.510.197
Austria	2.011	73	538	13,57	8.375.164
Bulgaria	2.011	14	48	29,17	7.369.431
Chipre	2.011	22	51	43,14	839.751
República Checa	2.011	59	448	13,17	10.486.731
Dinamarca	2.011	22	403	5,46	5.560.628
Estonia	2.011	1	12	8,33	1.329.660
Finlandia	2.011	29	269	10,78	5.375.276

Francia	2.011	324	1.622	19,98	64.978.721
Alemania	2.011	39	386	10,10	80.222.065
Grecia	2.011	486	900	54,00	11.123.392
Hungría	2.011	128	604	21,19	9.985.722
Islandia	2.011	1	17	5,88	318.452
Irlanda	2.011	11	180	6,11	4.570.881
Italia	2.011	65	316	20,57	59.364.690
Letonia	2.011	1	12	8,33	2.074.605
Lituania	2.011	6	30	20,00	3.052.588
Luxemburgo	2.011	5	32	15,63	511.840
Malta	2.011	10	42	23,81	414.989
Holanda	2.011	15	431	3,48	16.655.799
Noruega	2.011	6	148	4,05	4.920.305
Polonia	2.011	45	184	24,46	38.062.718
Portugal	2.011	100	505	19,80	10.572.721
Rumanía	2.011	6	10	60,00	20.199.059
Eslovenia	2.011	28	118	23,73	2.050.189
España	2.011	137	839	16,33	46.667.174
Suecia	2.011	39	487	8,01	9.415.570
Reino Unido	2.011	30	540	5,56	63.022.532
Austria	2.012	82	562	14,59	8.408.121
Bulgaria	2.012	16	51	31,37	7.327.224
Chipre	2.012	10	52	19,23	862.011
República Checa	2.012	74	489	15,13	10.505.445
Dinamarca	2.012	13	355	3,66	5.580.516
Estonia	2.012	4	32	12,50	1.325.217
Finlandia	2.012	20	327	6,12	5.401.267
Francia	2.012	310	1.722	18,00	65.276.983
Alemania	2.012	47	438	10,73	80.327.900
Grecia	2.012	433	907	47,74	11.086.406
Hungría	2.012	170	619	27,46	9.931.925
Islandia	2.012	1	10	10,00	319.575
Irlanda	2.012	24	213	11,27	4.582.707
Italia	2.012	171	682	25,07	59.394.207
Letonia	2.012	2	18	11,11	2.044.813
Lituania	2.012	5	28	17,86	3.003.641
Luxemburgo	2.012	2	31	6,45	524.853
Malta	2.012	1	31	3,23	417.546
Holanda	2.012	13	397	3,27	16.730.348
Noruega	2.012	14	208	6,73	4.985.870
Polonia	2.012	39	172	22,67	38.063.792
Portugal	2.012	116	568	20,42	10.542.398
Rumanía	2.012	26	45	57,78	20.095.996
Eslovenia	2.012	29	134	21,64	2.055.496
España	2.012	140	853	16,41	46.818.219
Suecia	2.012	19	357	5,32	9.482.855

Reino Unido	2.012	38	603	6,30	63.495.303
Austria	2.013	76	616	12,34	8.451.860
Bulgaria	2.013	8	59	13,56	7.284.552
Chipre	2.013	9	47	19,15	865.878
República Checa	2.013	81	516	15,70	10.516.125
Dinamarca	2.013	12	410	2,93	5.602.628
Estonia	2.013	2	20	10,00	1.320.174
Finlandia	2.013	34	327	10,40	5.426.674
Francia	2.013	319	1.862	17,13	65.600.350
Alemania	2.013	93	609	15,27	80.523.746
Grecia	2.013	432	877	49,26	11.003.615
Hungría	2.013	200	668	29,94	9.908.798
Islandia	2.013	1	11	9,09	321.857
Irlanda	2.013	19	204	9,31	4.591.087
Italia	2.013	204	788	25,89	59.685.227
Letonia	2.013	7	25	28,00	2.023.825
Lituania	2.013	7	37	18,92	2.971.905
Luxemburgo	2.013	6	34	17,65	537.039
Malta	2.013	4	25	16,00	421.364
Holanda	2.013	13	375	3,47	16.779.575
Noruega	2.013	12	206	5,83	5.051.275
Polonia	2.013	61	189	32,28	38.062.535
Portugal	2.013	151	733	20,60	10.487.289
Rumanía	2.013	52	86	60,47	20.020.074
Eslovenia	2.013	34	133	25,56	2.058.821
España	2.013	145	825	17,58	46.727.890
Suecia	2.013	37	517	7,16	9.555.893
Reino Unido	2.013	35	671	5,22	63.905.297
Austria	2.014	81	636	12,74	8.506.889
Bulgaria	2.014	14	48	29,17	7.245.677
Chipre	2.014	14	42	33,33	858.000
República Checa	2.014	63	448	14,06	10.512.419
Dinamarca	2.014	18	386	4,66	5.627.235
Estonia	2.014	6	39	15,38	1.315.819
Finlandia	2.014	22	307	7,17	5.451.270
Francia	2.014	332	1.780	18,65	65.889.148
Alemania	2.014	110	642	17,13	80.767.463
Grecia	2.014	300	699	42,92	10.926.807
Hungría	2.014	249	744	33,47	9.877.365
Islandia	2.014	1	11	9,09	325.671
Irlanda	2.014	15	177	8,47	4.605.501
Italia	2.014	189	753	25,10	60.782.668
Letonia	2.014	3	18	16,67	2.001.468
Lituania	2.014	9	31	29,03	2.943.472
Luxemburgo	2.014	2	42	4,76	549.680
Malta	2.014	5	36	13,89	425.384

Holanda	2.014	24	543	4,42	16.829.289
Noruega	2.014	15	256	5,86	5.107.970
Polonia	2.014	51	185	27,57	38.017.856
Portugal	2.014	239	1.064	22,46	10.427.301
Rumanía	2.014	55	94	58,51	19.947.311
Eslovenia	2.014	35	112	31,25	2.061.085
España	2.014	161	872	18,46	46.512.199
Suecia	2.014	29	408	7,11	9.644.864
Reino Unido	2.014	37	590	6,27	64.351.155
Austria	2.015	83	680	12,21	8.576.261
Bulgaria	2.015	14	55	25,45	7.202.198
Chipre	2.015	9	43	20,93	847.008
República Checa	2.015	49	464	10,56	10.538.275
Dinamarca	2.015	20	437	4,58	5.659.715
Estonia	2.015	2	16	12,50	1.313.271
Finlandia	2.015	16	341	4,69	5.471.753
Francia	2.015	316	1.925	16,42	66.415.161
Alemania	2.015	141	941	14,98	81.197.537
Grecia	2.015	273	675	40,44	10.858.018
Hungría	2.015	276	770	35,84	9.855.571
Islandia	2.015	0	12	0,00	329.100
Irlanda	2.015	18	195	9,23	4.628.949
Italia	2.015	249	1.082	23,01	60.795.612
Letonia	2.015	2	13	15,38	1.986.096
Lituania	2.015	11	41	26,83	2.921.262
Luxemburgo	2.015	2	24	8,33	562.958
Malta	2.015	4	25	16,00	429.344
Holanda	2.015	20	500	4,00	16.900.726
Noruega	2.015	13	228	5,70	5.166.493
Polonia	2.015	94	254	37,01	38.005.614
Portugal	2.015	236	1.191	19,82	10.374.822
Rumanía	2.015	61	92	66,30	19.870.647
Eslovenia	2.015	22	141	15,60	2.062.874
España	2.015	198	872	22,71	46.449.565
Suecia	2.015	26	398	6,53	9.747.355
Reino Unido	2.015	12	499	2,40	64.875.165

LA MEDIA DEL PORCENTAJE DE MUESTRAS TOMADAS EN CADA PAÍS EN RELACIÓN AL TOTAL DE MUESTRAS TOMADAS CADA AÑO EN LOS PAÍSES ESTUDIADOS PARA CADA SERIE. MEDIA DE POBLACIÓN PRESENTE EN CADA PAÍS EN RELACIÓN AL CONJUNTO DE LA POBLACIÓN EN LOS PAÍSES ESTUDIADOS PARA CADA SERIE.

TABLA: % Muestras tomadas en cada país y ponderación en función de la población para el estudio de las resistencias a fluoroquinolonas en *Escherichia coli*.

% Muestras tomadas en cada país				Ponderación en función de la población		
	Media	Desviación estándar	C.V.	Media	Desviación estándar	C.V.
Austria	6,06	0,65	11%	1,71	0,01	1%
Bélgica	4,14	1,16	28%	2,23	0,04	2%
Bulgaria	0,34	0,09	26%	1,51	0,04	3%
Chipre	0,24	0,05	18%	0,17	0,01	5%
República Checa	5,02	1,07	21%	2,13	0,01	0%
Dinamarca	6,35	0,73	11%	1,13	0,01	1%
Estonia	0,52	0,09	18%	0,27	0,00	2%
Finlandia	5,06	0,20	4%	1,10	0,01	1%
Francia	16,23	2,49	15%	13,25	0,11	1%
Alemania	5,90	2,52	43%	16,65	0,28	2%
Grecia	2,61	0,90	35%	2,26	0,03	1%
Hungría	2,41	0,36	15%	2,04	0,03	2%
Islandia	0,22	0,05	24%	0,06	0,00	2%
Irlanda	3,93	0,50	13%	0,92	0,02	2%
Italia	3,83	1,64	43%	12,13	0,10	1%
Letonia	0,21	0,03	13%	0,43	0,02	5%
Lituania	0,65	0,09	13%	0,63	0,03	5%
Luxemburgo	0,56	0,12	21%	0,10	0,01	6%
Malta	0,33	0,04	11%	0,08	0,00	1%
Holanda	6,82	1,02	15%	3,40	0,02	1%
Noruega	4,22	0,17	4%	1,00	0,03	3%
Polonia	1,22	0,57	47%	7,79	0,07	1%
Portugal	4,23	1,25	30%	2,15	0,03	1%
Rumania	0,22	0,15	69%	4,17	0,13	3%
Eslovenia	1,84	0,21	11%	0,42	0,00	1%
España	8,84	0,90	10%	9,41	0,14	1%
Reino Unido	8,02	1,72	21%	12,83	0,20	2%

TABLA: % Muestras tomadas en cada país y ponderación en función de la población para el estudio de las resistencias a fluoroquinolonas en *Klebsiella pneumoniae*

% Muestras tomadas en cada país				Ponderación en función de la población		
	Media	Desviación estándar	C. V.	Media	Desviación estándar	C. V.
Austria	5,62	0,34	6%	1,75	0,01	1%
Bulgaria	0,74	0,22	29%	1,55	0,04	3%
Chipre	0,47	0,11	23%	0,17	0,01	5%
República Checa	11,01	3,32	30%	2,18	0,01	0%
Dinamarca	6,44	1,28	20%	1,16	0,01	1%
Estonia	0,58	0,12	21%	0,28	0,00	2%
Finlandia	3,24	0,20	6%	1,12	0,01	1%
Francia	12,14	0,71	6%	13,56	0,12	1%
Alemania	4,06	1,68	41%	17,03	0,28	2%
Grecia	10,27	3,03	30%	2,31	0,03	1%
Hungría	3,54	0,29	8%	2,09	0,03	1%
Islandia	0,19	0,06	31%	0,07	0,00	2%
Irlanda	2,44	0,44	18%	0,94	0,02	2%
Italia	5,61	2,39	43%	12,41	0,11	1%
Letonia	0,47	0,10	22%	0,44	0,02	5%
Lituania	0,76	0,26	34%	0,65	0,03	5%
Luxemburgo	0,38	0,12	32%	0,11	0,01	6%
Malta	0,41	0,07	16%	0,09	0,00	1%
Holanda	4,84	0,71	15%	3,47	0,02	1%
Noruega	3,66	0,32	9%	1,02	0,03	3%
Polonia	1,74	1,08	62%	7,97	0,07	1%
Portugal	5,90	2,22	38%	2,20	0,03	1%
Rumania	0,60	0,56	95%	4,27	0,13	3%
Eslovenia	1,63	0,26	16%	0,43	0,00	1%
España	7,50	0,89	12%	9,63	0,14	1%
Reino Unido	5,76	1,30	23%	13,12	0,21	2%

TABLA: % Muestras tomadas en cada país y ponderación en función de la población para el estudio de las resistencias a fluoroquinolonas en *Pseudomonas aeruginosa*

% Muestras tomadas en cada país				Ponderación en función de la población		
	Media	Desviación estándar	C. V.	Media	Desviación estándar	C. V.
Austria	6,35	0,79	12%	1,77	0,01	1%
Bulgaria	0,48	0,12	24%	1,57	0,04	3%
Chipre	0,61	0,15	25%	0,17	0,01	5%

República Checa	6,49	1,83	28%	2,21	0,01	0%
Estonia	0,41	0,24	59%	0,28	0,00	2%
Finlandia	3,05	0,30	10%	1,14	0,01	1%
Francia	17,93	1,63	9%	13,71	0,12	1%
Alemania	4,67	1,83	39%	17,23	0,28	2%
Grecia	11,07	3,22	29%	2,33	0,03	1%
Hungría	7,30	0,54	7%	2,11	0,03	1%
Islandia	0,14	0,04	28%	0,07	0,00	2%
Irlanda	2,40	0,48	20%	0,95	0,02	2%
Italia	5,35	2,61	49%	12,55	0,11	1%
Letonia	0,21	0,05	26%	0,45	0,02	5%
Lituania	0,33	0,05	15%	0,66	0,03	5%
Luxemburgo	0,41	0,09	23%	0,11	0,01	6%
Malta	0,50	0,22	44%	0,09	0,00	1%
Holanda	4,77	0,87	18%	3,51	0,02	1%
Noruega	2,07	0,29	14%	1,04	0,03	3%
Polonia	1,63	0,74	46%	8,06	0,07	1%
Portugal	7,24	1,94	27%	2,23	0,03	1%
Rumanía	0,37	0,36	97%	4,32	0,13	3%
Eslovenia	1,35	0,12	9%	0,43	0,00	1%
España	8,42	0,99	12%	9,74	0,15	2%
Reino Unido	6,46	1,15	18%	13,28	0,21	2%

TABLA: % Muestras tomadas en cada país y ponderación en función de la población para el estudio de las resistencias a C3G en *Escherichia coli*

% Muestras tomadas en cada país				Ponderación en función de la población		
	Media	Desviación estándar	C.V.	Media	Desviación estándar	C.V.
Austria	6,21	0,64	10%	1,71	0,01	1%
Bélgica	4,51	1,37	30%	2,23	0,04	2%
Bulgaria	0,34	0,09	26%	1,51	0,04	3%
Chipre	0,25	0,05	19%	0,17	0,01	5%
República Checa	5,12	1,11	22%	2,13	0,01	0%
Dinamarca	4,98	0,89	18%	1,13	0,01	1%
Estonia	0,51	0,17	33%	0,27	0,00	2%
Finlandia	5,13	0,23	4%	1,10	0,01	1%
Francia	16,67	2,75	17%	13,25	0,11	1%
Alemania	6,01	2,54	42%	16,65	0,28	2%
Grecia	2,67	0,92	35%	2,26	0,03	1%
Hungría	2,48	0,40	16%	2,04	0,03	2%
Islandia	0,24	0,06	25%	0,06	0,00	2%
Irlanda	3,99	0,53	13%	0,92	0,02	2%
Italia	3,84	1,75	46%	12,13	0,10	1%
Letonia	0,21	0,02	12%	0,43	0,02	5%

Lituania	0,66	0,08	13%	0,63	0,03	5%
Luxemburgo	0,58	0,12	21%	0,10	0,01	6%
Malta	0,33	0,04	11%	0,08	0,00	1%
Holanda	6,84	0,98	14%	3,40	0,02	1%
Noruega	4,39	0,22	5%	1,00	0,03	3%
Polonia	1,23	0,55	45%	7,79	0,07	1%
Portugal	4,26	1,24	29%	2,15	0,03	1%
Rumania	0,23	0,15	62%	4,17	0,13	3%
Eslovenia	1,88	0,23	12%	0,42	0,00	1%
España	9,01	0,97	11%	9,41	0,14	1%
Reino Unido	7,44	1,81	24%	12,83	0,20	2%

TABLA % Muestras tomadas en cada país y ponderación en función de la población para el estudio de las resistencias a C3G en *K. pneumoniae*

% Muestras tomadas en cada país				Ponderación en función de la población		
	Media	Desviación estándar	C.V.	Media	Desviación estándar	C.V.
Austria	5,76	0,33	6%	1,75	0,01	1%
Bulgaria	0,75	0,22	29%	1,55	0,04	3%
Chipre	0,48	0,11	23%	0,17	0,01	5%
República Checa	11,20	3,42	31%	2,18	0,01	0%
Dinamarca	5,10	0,99	19%	1,16	0,01	1%
Estonia	0,61	0,14	23%	0,28	0,00	2%
Finlandia	3,28	0,21	6%	1,12	0,01	1%
Francia	12,50	0,73	6%	13,56	0,12	1%
Alemania	4,13	1,70	41%	17,03	0,28	2%
Grecia	10,57	3,07	29%	2,31	0,03	1%
Hungría	3,67	0,31	8%	2,09	0,03	1%
Islandia	0,20	0,06	31%	0,07	0,00	2%
Irlanda	2,48	0,46	19%	0,94	0,02	2%
Italia	5,70	2,46	43%	12,41	0,11	1%
Letonia	0,48	0,09	19%	0,44	0,02	5%
Lituania	0,78	0,26	34%	0,65	0,03	5%
Luxemburgo	0,39	0,12	31%	0,11	0,01	6%
Malta	0,42	0,06	15%	0,09	0,00	1%
Holanda	4,82	0,57	12%	3,47	0,02	1%
Noruega	3,79	0,34	9%	1,02	0,03	3%
Polonia	1,73	1,06	62%	7,97	0,07	1%
Portugal	5,96	2,20	37%	2,20	0,03	1%
Rumania	0,62	0,56	91%	4,27	0,13	3%
Eslovenia	1,66	0,28	17%	0,43	0,00	1%
España	7,60	0,92	12%	9,63	0,14	1%
Reino Unido	5,35	1,33	25%	13,12	0,21	2%

TABLA: % Muestras tomadas en cada país y ponderación en función de la población para el estudio de las resistencias a C3G en *Pseudomonas aeruginosa*

% Muestras tomadas en cada país				Ponderación en función de la población		
	Media	Desviación estándar	C.V.	Media	Desviación estándar	C.V.
Austria	6,37	0,55	9%	1,77	0,01	1%
Bulgaria	0,47	0,11	23%	1,57	0,04	3%
Cyprus	0,62	0,16	26%	0,17	0,01	5%
Czech Republic	6,61	1,83	28%	2,21	0,01	0%
Estonia	0,37	0,28	74%	0,28	0,00	2%
Finland	3,13	0,32	10%	1,14	0,01	1%
France	17,51	2,06	12%	13,71	0,12	1%
Germany	4,80	1,90	40%	17,23	0,28	2%
Greece	11,17	3,22	29%	2,33	0,03	1%
Hungary	7,75	0,97	13%	2,11	0,03	1%
Iceland	0,15	0,05	31%	0,07	0,00	2%
Ireland	2,42	0,49	20%	0,95	0,02	2%
Italy	5,06	2,59	51%	12,55	0,11	1%
Latvia	0,20	0,08	41%	0,45	0,02	5%
Lithuania	0,33	0,05	15%	0,66	0,03	5%
Luxembourg	0,41	0,10	23%	0,11	0,01	6%
Malta	0,50	0,22	45%	0,09	0,00	1%
Netherlands	4,86	0,86	18%	3,51	0,02	1%
Norway	2,08	0,27	13%	1,04	0,03	3%
Poland	1,41	0,70	50%	8,06	0,07	1%
Portugal	7,46	1,97	26%	2,23	0,03	1%
Romania	0,34	0,33	97%	4,32	0,13	3%
Slovenia	1,37	0,13	9%	0,43	0,00	1%
Spain	8,50	1,08	13%	9,74	0,15	2%
United Kingdom	6,12	1,22	20%	13,28	0,	2%

TABLA: % Muestras tomadas en cada país y ponderación en función de la población para el estudio de las resistencias a carbapenemas en *Escherichia coli*

% Muestras tomadas en cada país				Ponderación en función de la población		
	Media	Desviación estándar	C.V.	Media	Desviación estándar	C.V.
Austria	5,72	0,76	13%	1,72	0,01	1%
Bulgaria	0,28	0,04	16%	1,51	0,04	2%
Chipre	0,27	0,07	25%	0,17	0,01	4%

República Checa	3,15	1,25	40%	2,14	0,01	0%
Dinamarca	4,10	1,27	31%	1,14	0,01	1%
Estonia	0,44	0,12	26%	0,27	0,00	1%
Finlandia	5,34	0,36	7%	1,10	0,01	1%
Francia	16,28	3,61	22%	13,32	0,10	1%
Alemania	6,58	2,15	33%	16,66	0,25	2%
Grecia	2,70	1,16	43%	2,26	0,03	1%
Hungría	2,41	0,49	20%	2,04	0,03	1%
Irlanda	3,77	0,33	9%	0,93	0,01	1%
Italia	3,99	2,05	51%	12,19	0,10	1%
Letonia	0,22	0,02	10%	0,43	0,02	5%
Lituania	0,61	0,25	41%	0,63	0,03	5%
Luxemburgo	0,45	0,22	49%	0,11	0,01	5%
Malta	0,36	0,03	8%	0,09	0,00	1%
Holanda	6,86	0,89	13%	3,41	0,02	1%
Noruega	4,37	0,34	8%	1,01	0,03	3%
Polonia	1,18	0,70	59%	7,80	0,06	1%
Portugal	3,56	1,99	56%	2,16	0,03	1%
Rumania	0,23	0,16	71%	4,16	0,11	3%
Eslovenia	1,89	0,27	14%	0,42	0,00	1%
España	9,18	1,28	14%	9,48	0,10	1%
Suecia	8,77	1,42	16%	1,93	0,03	2%
Reino Unido	7,30	1,67	23%	12,91	0,19	1%

TABLA: % Muestras tomadas en cada país y ponderación en función de la población para el estudio de las resistencias a carbapenemas en *Klebsiella pneumoniae*

% Muestras tomadas en cada país				Ponderación en función de la población		
	Media	Desviación estándar	C. V.	Media	Desviación estándar	C. V.
Austria	5,72	0,76	13%	1,72	0,01	1%
Bulgaria	0,28	0,04	16%	1,51	0,04	2%
Chipre	0,27	0,07	25%	0,17	0,01	4%
Republica Checa	3,15	1,25	40%	2,14	0,01	0%
Dinamarca	4,10	1,27	31%	1,14	0,01	1%
Estonia	0,44	0,12	26%	0,27	0,00	1%
Finlandia	5,34	0,36	7%	1,10	0,01	1%
Francia	16,28	3,61	22%	13,32	0,10	1%
Alemania	6,58	2,15	33%	16,66	0,25	2%
Grecia	2,70	1,16	43%	2,26	0,03	1%
Hungría	2,41	0,49	20%	2,04	0,03	1%
Irlanda	3,77	0,33	9%	0,93	0,01	1%

Italia	3,99	2,05	51%	12,19	0,10	1%
Letonia	0,22	0,02	10%	0,43	0,02	5%
Lituania	0,61	0,25	41%	0,63	0,03	5%
Luxemburgo	0,45	0,22	49%	0,11	0,01	5%
Malta	0,36	0,03	8%	0,09	0,00	1%
Holanda	6,86	0,89	13%	3,41	0,02	1%
Noruega	4,37	0,34	8%	1,01	0,03	3%
Polonia	1,18	0,70	59%	7,80	0,06	1%
Portugal	3,56	1,99	56%	2,16	0,03	1%
Rumania	0,23	0,16	71%	4,16	0,11	3%
Eslovenia	1,89	0,27	14%	0,42	0,00	1%
España	9,18	1,28	14%	9,48	0,10	1%
Suecia	8,77	1,42	16%	1,93	0,03	2%
Reino Unido	7,30	1,67	23%	12,91	0,19	1%

TABLA: % Muestras tomadas en cada país y ponderación en función de la población para el estudio de las resistencias a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa*

% Muestras tomadas en cada país				Ponderación en función de la población		
	Media	Desviación estándar	C.V.	Media	Desviación estándar	C.V.
Austria	5,99	0,54	9%	1,72	0,01	1%
Bulgaria	0,44	0,11	24%	1,51	0,04	2%
Chipre	0,55	0,15	27%	0,17	0,01	4%
Republica Checa	5,71	1,58	28%	2,14	0,01	0%
Dinamarca	4,10	0,48	12%	1,14	0,01	1%
Estonia	0,36	0,19	54%	0,27	0,00	1%
Finlandia	2,90	0,25	9%	1,10	0,01	1%
Francia	16,72	1,65	10%	13,31	0,10	1%
Alemania	4,49	1,71	38%	16,65	0,25	2%
Grecia	9,92	2,86	29%	2,26	0,03	1%
Hungría	6,74	0,50	7%	2,04	0,03	1%
Islandia	0,13	0,04	31%	0,07	0,00	1%
Irlanda	2,16	0,41	19%	0,93	0,01	1%
Italia	5,20	2,52	49%	12,18	0,10	1%
Letonia	0,18	0,05	27%	0,43	0,02	5%
Lituania	0,31	0,03	10%	0,63	0,03	5%
Luxemburgo	0,29	0,11	37%	0,11	0,01	5%
Malta	0,41	0,16	39%	0,09	0,00	1%
Holanda	4,21	0,67	16%	3,41	0,02	1%
Noruega	1,93	0,27	14%	1,01	0,03	3%
Polonia	1,59	0,57	36%	7,80	0,06	1%

Portugal	6,81	1,81	27%	2,15	0,03	1%
Rumania	0,38	0,34	89%	4,16	0,11	3%
Eslovenia	1,23	0,13	11%	0,42	0,00	1%
España	7,82	0,87	11%	9,48	0,10	1%
Suecia	4,17	0,66	16%	1,93	0,03	2%
Reino Unido	5,25	1,07	20%	12,90	0,19	1%

PRUEBAS DE CONTRASTE ENTRE SUJETOS DE LOS TESTS DE ANOVA DE MEDIDAS REPETIDAS REALIZADOS EN CADA UNA DE LAS SERIES HISTORICAS.

1. Resistencias a fluoroquinolonas en *Escherichia coli*

Origen	Año	Tipo III de suma		Cuadrático		
		de cuadrados	gl	promedio	F	Sig.
Año	2006 vs. 2007	,047	1	,047	,001	,970
	2007 vs. 2008	2,052	1	2,052	,034	,856
	2008 vs. 2009	2,902	1	2,902	,191	,666
	2009 vs. 2010	43,005	1	43,005	4,953	,035
	2010 vs.2011	7,288	1	7,288	1,941	,175
	2011 vs. 2012	,242	1	,242	,030	,864
	2012 vs. 2013	1,090	1	1,090	,383	,541
	2013 vs. 2014	1,602	1	1,602	,338	,566
	2014 vs. 2015	6,518	1	6,518	2,446	,130
Error (Año)	2006 vs. 2007	873,282	26	33,588		
	2007 vs. 2008	1584,640	26	60,948		
	2008 vs. 2009	395,149	26	15,198		
	2009 vs. 2010	225,729	26	8,682		
	2010 vs.2011	97,614	26	3,754		
	2011 vs. 2012	210,879	26	8,111		
	2012 vs. 2013	73,947	26	2,844		
	2013 vs. 2014	123,386	26	4,746		
	2014 vs. 2015	69,276	26	2,664		

2. Resistencias a fluoroquinolonas en *Klebsiella pneumoniae*

Origen	Año	Tipo III de suma		Cuadrático		
		de cuadrados	gl	promedio	F	Sig.
Año	2006 vs. 2007	1,582	1	1,582	,009	,924
	2007 vs. 2008	465,314	1	465,314	2,489	,127
	2008 vs. 2009	13,908	1	13,908	,416	,525
	2009 vs. 2010	331,679	1	331,679	2,227	,148
	2010 vs.2011	387,542	1	387,542	2,791	,107
	2011 vs. 2012	18,596	1	18,596	,475	,497
	2012 vs. 2013	200,092	1	200,092	5,131	,032
	2013 vs. 2014	,041	1	,041	,002	,965
	2014 vs. 2015	1,479	1	1,479	,062	,805

Error	2006 vs. 2007	4213,259	25	168,530
(Año)	2007 vs. 2008	4674,556	25	186,982
	2008 vs. 2009	835,222	25	33,409
	2009 vs. 2010	3723,105	25	148,924
	2010 vs.2011	3471,424	25	138,857
	2011 vs. 2012	978,859	25	39,154
	2012 vs. 2013	974,831	25	38,993
	2013 vs. 2014	515,941	25	20,638
	2014 vs. 2015	594,008	25	23,760

3. Resistencias a fluoroquinolonas en *Pseudomonas aeruginosa*

Origen	Año	Tipo III de suma		Cuadrático		
		de cuadrados	gl	promedio	F	Sig.
Año	2006 vs. 2007	,824	1	,824	,049	,827
	2007 vs. 2008	175,117	1	175,117	1,344	,258
	2008 vs. 2009	22,105	1	22,105	,324	,575
	2009 vs. 2010	7,050	1	7,050	,084	,775
	2010 vs.2011	4,389	1	4,389	,152	,700
	2011 vs. 2012	29,245	1	29,245	,760	,392
	2012 vs. 2013	25,280	1	25,280	1,419	,245
	2013 vs. 2014	2,444	1	2,444	,109	,744
	2014 vs. 2015	,258	1	,258	,015	,904
Error	2006 vs. 2007	402,842	24	16,785		
(Año)	2007 vs. 2008	3128,122	24	130,338		
	2008 vs. 2009	1639,232	24	68,301		
	2009 vs. 2010	2021,850	24	84,244		
	2010 vs.2011	693,831	24	28,910		
	2011 vs. 2012	923,499	24	38,479		
	2012 vs. 2013	427,484	24	17,812		
	2013 vs. 2014	536,884	24	22,370		
	2014 vs. 2015	415,783	24	17,324		

4. Resistencias a C3G en *Escherichia coli*

Origen	Años	Tipo III de suma		Cuadrático		
		de cuadrados	gl	promedio	F	Sig.
Año	2006 vs. 2007	20,531	1	20,531	,757	,392

	2007 vs. 2008	1,247	1	1,247	,062	,806
	2008 vs. 2009	76,602	1	76,602	2,753	,109
	2009 vs. 2010	40,534	1	40,534	4,342	,047
	2010 vs.2011	5,025	1	5,025	1,107	,302
	2011 vs. 2012	152,659	1	152,659	6,795	,015
	2012 vs. 2013	4,599	1	4,599	,920	,346
	2013 vs. 2014	,001	1	,001	,000	,993
	2014 vs. 2015	4,499	1	4,499	1,767	,195
Error(Año)	2006 vs. 2007	705,117	26	27,120		
	2007 vs. 2008	523,912	26	20,150		
	2008 vs. 2009	723,403	26	27,823		
	2009 vs. 2010	242,710	26	9,335		
	2010 vs.2011	117,999	26	4,538		
	2011 vs. 2012	584,156	26	22,468		
	2012 vs. 2013	130,006	26	5,000		
	2013 vs. 2014	372,898	26	14,342		
	2014 vs. 2015	66,183	26	2,546		

5. Resistencias a C3G en *Klebsiella pneumoniae*

Origen	Años	Tipo III de suma		Cuadrático		
		de cuadrados	gl	promedio	F	Sig.
Año	2006 vs. 2007	20,531	1	20,531	,757	,392
	2007 vs. 2008	1,247	1	1,247	,062	,806
	2008 vs. 2009	76,602	1	76,602	2,753	,109
	2009 vs. 2010	40,534	1	40,534	4,342	,047
	2010 vs.2011	5,025	1	5,025	1,107	,302
	2011 vs. 2012	152,659	1	152,659	6,795	,015
	2012 vs. 2013	4,599	1	4,599	,920	,346
	2013 vs. 2014	,001	1	,001	,000	,993
	2014 vs. 2015	4,499	1	4,499	1,767	,195
Error(Año)	2006 vs. 2007	705,117	26	27,120		
	2007 vs. 2008	523,912	26	20,150		
	2008 vs. 2009	723,403	26	27,823		
	2009 vs. 2010	242,710	26	9,335		
	2010 vs.2011	117,999	26	4,538		
	2011 vs. 2012	584,156	26	22,468		
	2012 vs. 2013	130,006	26	5,000		
	2013 vs. 2014	372,898	26	14,342		
	2014 vs. 2015	66,183	26	2,546		

6. Resistencias a C3G en *Pseudomonas aeruginosa*

Origen	Año	Tipo III de suma		Cuadrático		
		de cuadrados	gl	promedio	F	Sig.
Año	2006 vs. 2007	10,021	1	10,021	,088	,769
	2007 vs. 2008	1,424	1	1,424	,016	,901
	2008 vs. 2009	,147	1	,147	,001	,970
	2009 vs. 2010	1,059	1	1,059	,018	,895
	2010 vs.2011	15,097	1	15,097	1,399	,248
	2011 vs. 2012	14,748	1	14,748	,361	,553
	2012 vs. 2013	39,975	1	39,975	4,082	,055
	2013 vs. 2014	76,425	1	76,425	5,776	,024
	2014 vs. 2015	,298	1	,298	,018	,894
Error	2006 vs. 2007	2736,765	24	114,032		
(Año)	2007 vs. 2008	2178,525	24	90,772		
	2008 vs. 2009	2498,830	24	104,118		
	2009 vs. 2010	1433,415	24	59,726		
	2010 vs.2011	258,958	24	10,790		
	2011 vs. 2012	979,567	24	40,815		
	2012 vs. 2013	235,024	24	9,793		
	2013 vs. 2014	317,547	24	13,231		
	2014 vs. 2015	394,807	24	16,450		

7. Resistencias a carbapenemas en *Escherichia coli*

Origen	Año	Tipo III de suma		Cuadrático		
		de cuadrados	gl	promedio	F	Sig.
Año	2007 vs. 2008	,042	1	,042	,998	,327
	2008 vs. 2009	,004	1	,004	,316	,579
	2009 vs. 2010	,001	1	,001	,042	,839
	2010 vs.2011	,003	1	,003	,518	,478
	2011 vs. 2012	,159	1	,159	2,805	,106
	2012 vs. 2013	,371	1	,371	2,101	,160
	2013 vs. 2014	,415	1	,415	1,736	,200
	2014 vs. 2015	,061	1	,061	,765	,390
Error(Año)	2007 vs. 2008	1,054	25	,042		
	2008 vs. 2009	,339	25	,014		
	2009 vs. 2010	,435	25	,017		
	2010 vs.2011	,163	25	,007		
	2011 vs. 2012	1,419	25	,057		
	2012 vs. 2013	4,417	25	,177		

2013 vs. 2014	5,971	25	,239
2014 vs. 2015	1,998	25	,080

8. Resistencias a carbapenemas en *Klebsiella pneumoniae*

Origen	Año	Tipo III de suma		Cuadrático		
		de cuadrados	gl	promedio	F	Sig.
Año	2007 vs. 2008	,708	1	,708	,209	,651
	2008 vs. 2009	,064	1	,064	,044	,836
	2009 vs. 2010	90,024	1	90,024	1,209	,282
	2010 vs.2011	85,930	1	85,930	1,568	,222
	2011 vs. 2012	21,168	1	21,168	1,855	,185
	2012 vs. 2013	30,882	1	30,882	2,476	,128
	2013 vs. 2014	8,703	1	8,703	1,269	,271
	2014 vs. 2015	6,470	1	6,470	2,443	,131
Error	2007 vs. 2008	84,673	25	3,387		
(Año)	2008 vs. 2009	36,745	25	1,470		
	2009 vs. 2010	1861,797	25	74,472		
	2010 vs.2011	1370,282	25	54,811		
	2011 vs. 2012	285,305	25	11,412		
	2012 vs. 2013	311,827	25	12,473		
	2013 vs. 2014	171,498	25	6,860		
	2014 vs. 2015	66,212	25	2,648		

9. Resistencias a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa*

Origen	Año	Tipo III de suma		Cuadrático		
		de cuadrados	gl	promedio	F	Sig.
Año	2007 vs. 2008	41,176	1	41,176	,294	,592
	2008 vs. 2009	188,841	1	188,841	2,271	,144
	2009 vs. 2010	,234	1	,234	,003	,954
	2010 vs.2011	14,200	1	14,200	,910	,349
	2011 vs. 2012	1,508	1	1,508	,115	,737
	2012 vs. 2013	62,948	1	62,948	1,869	,183
	2013 vs. 2014	5,117	1	5,117	,455	,506
	2014 vs. 2015	2,646	1	2,646	,069	,794
Error	2007 vs. 2008	3636,245	26	139,856		
(Año)	2008 vs. 2009	2162,301	26	83,165		
	2009 vs. 2010	1768,882	26	68,034		

2010 vs.2011	405,673	26	15,603
2011 vs. 2012	340,522	26	13,097
2012 vs. 2013	875,652	26	33,679
2013 vs. 2014	292,629	26	11,255
2014 vs. 2015	990,867	26	38,110

